UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947 — N° 38

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACCIDENTS DU TRAITEMENT PAR LE SALICYLATE DE SOUDE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le mercredi 12 Mars 1947*

PAR

**Michel-Charles-Raymond-Marie JUIN**

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX
MÉDAILLE D'ARGENT DES HÔPITAUX
DIPLÔMÉ DE PUÉRICULTURE

Né à Saint-Georges-d'Oléron (Charente-Maritime), le 14 Avril 1921

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, professeur ..... *Président*
FONTAN, professeur ..... *Juges*
BROUSTET, agrégé ..... *Juges*
SARIC, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1947

**JUIN** (Michel-Charles-Raymond-Marie)

Contribution à l'étude des accidents du traitement par le salicylate de soude. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1947. In-8°, 108 p.

*(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 38.)*

---

**JUIN** (Michel-Charles-Raymond-Marie)

Contribution à l'étude des accidents du traitement par le salicylate de soude. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1947. In-8°, 108 p.

*(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 38.)*

---

**JUIN** (Michel-Charles-Raymond-Marie)

Contribution à l'étude des accidents du traitement par le salicylate de soude. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1947. In-8°, 108 p.

*(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 38.)*

---

**JUIN** (Michel-Charles-Raymond-Marie)

Contribution à l'étude des accidents du traitement par le salicylate de soude. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1947. In-8°, 108 p.

*(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 38.)*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536523_0026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947 – N° 38

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACCIDENTS DU TRAITEMENT PAR LE SALICYLATE DE SOUDE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le mercredi 12 Mars 1947*

PAR

**Michel-Charles-Raymond-Marie JUIN**

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX
MÉDAILLE D'ARGENT DES HÔPITAUX
DIPLÔMÉ DE PUÉRICULTURE

Né à Saint-Georges-d'Oléron (Charente-Maritime), le 14 Avril 1921

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, professeur ..... *Président*
FONTAN, professeur .....
BROUSTET, agrégé ..... *Juges*
SARIC, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1947

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYEN** : M. DUPÉRIÉ — **ASSESSEUR** : M. LABAT

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES,
GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY.

## PROFESSEURS :

| | MM. |
|---|---|
| Clinique médicale | DUPÉRIÉ<br>CREYX |
| Clinique chirurgicale et gynécologique | CHARRIER |
| Clinique chirurgicale | PAPIN |
| Clinique d'accouchements | RIVIÈRE |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique | DE GRAILLY |
| Anatomie | VILLEMIN |
| Anatomie générale et histologie | G. DUBREUIL |
| Hygiène | PIÉCHAUD |
| Médecine légale et déontologie | DERVILLÉE |
| Electroradiologie et clinique d'électricité médicale | N... |
| Chimie | CHELLE |
| Botanique et matière médicale | GOLSE |
| Pharmacie | VITTE |
| Physiologie | FABRE |
| Clinique médicale des maladies des enfants | FONTAN |

| | MM. |
|---|---|
| Zoologie et parasitologie | SIGALAS |
| Médecine expérimentale | AUBERTIN |
| Clinique ophtalmologique | BEAUVIEUX |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | LOUBAT |
| Clinique des maladies infectieuses | DAMADE |
| Chimie biologique et médicale | MACHEBŒUF |
| Physique médicale et pharmaceutique | N... |
| Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques | BONNIN |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JOULIA |
| Clinique des maladies des voies urinaires | DARGET |
| Clinique des maladies nerveuses et mentales | DELMAS-MARSALET |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN |
| Toxicologie et hygiène appliquée | LABAT |
| Hydrologie thérapeutique et Climatologie | N... |
| Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ |

MM. PERRENS (Maladies mentales), FAUGÈRE (Obstétrique).

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DUFOUR |
| Physiologie | N... |
| Médecine générale | N...<br>N...<br>N...<br>BROUSTET<br>N...<br>SARIC<br>DUBARRY<br>J. TRAISSAC |
| Chirurgie générale | N...<br>MASSÉ<br>N... |

| | MM |
|---|---|
| Chirurgie générale | MAGENDIE<br>POUYANNE<br>LAUMONIER |
| Obstétrique | N...<br>MAHON |
| Ophtalmologie | BESSIÈRES |
| Oto-rhino-laryngologie | DESPONS |
| Dermatologie et syphiligraphie | LE COULANT |
| Physique médicale | N... |
| Chimie générale pharmaceut. et toxicologie | CASTAGNOU |
| Histoire naturelle pharmaceutique | GIRARD |
| Pharmacie | MESNARD<br>N... |
| Histoire naturelle médicale et parasitologie | N |
| Histologie | BROUSSY |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine opératoire | MASSÉ |
| Accouchements | FAUGÈRE |
| Puériculture | PÉRY |
| Urologie | N... |
| Législation pharmaceutique | POPLAWSKI |
| Ophtalmologie | N... |
| Anatomie | RIGAUD |
| Chimie minérale | CASTAGNOU |
| Botanique | GIRARD |

| | MM. |
|---|---|
| Cryptogamie | GIRARD |
| Pharmacie galénique | MESNARD |
| Bactériologie | MOUREAU |
| Physiologie | Mlle ROUGIER |
| Chimie biologique | TAYEAU |
| Parasitologie et biologie appliquées | PAUTRIZEL |
| Pathologie chirurgicale | N... |
| Electro-radiologie | CAILLON |

*Le Secrétaire de la Faculté :* ROUGERIE.

**Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.**

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PÈRE

Puisse ce modeste témoignage de mes efforts être un gage de mon affection et la première étape d'une carrière médicale digne de l'exemple qu'il m'a toujours donné.

---

A MA MÈRE

Faible témoignage de ma reconnaissance infinie et de ma profonde affection.

---

A MES PARENTS

---

A MES AMIS

A NOS MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DE BORDEAUX

---

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE BORDEAUX

*Stage :*

1940 Monsieur le Docteur DUBOURG.

Monsieur le Docteur BARDON.

1941 Monsieur le Docteur DUBOURG.

Monsieur le Professeur agrégé L. MASSÉ.

*Externat :*

1942 Monsieur le Professeur agrégé L. MASSÉ.

Monsieur le Professeur FONTAN.

1943 Monsieur le Docteur DESQUEYROUX.

Monsieur le Docteur AUGISTROU.

1944 Monsieur le Professeur CREYX.

Monsieur le Professeur AUBERTIN.

1946 Monsieur le Professeur AUBERTIN.

## A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. SARIC

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. BROUSTET

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE DES ENFANTS

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

Mon cher Maître,

C'est comme externe dans votre Service que nous avons fait nos débuts en Médecine Infantile. Votre enseignement a su nous en faciliter l'étude et nous tenons à vous en remercier.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

## MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître,

Pendant dix-huit mois, nous avons été externe dans votre Service à l'Hôpital des Enfants. Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude pour tout ce que nous vous devons dans notre formation médicale. Si ce modeste travail que vous nous avez confié peut vous satisfaire, nous sommes heureux de vous l'offrir en témoignage de reconnaissance.

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
# ACCIDENTS DU TRAITEMENT PAR LE SALICYLATE DE SOUDE

## CHAPITRE PREMIER

### HISTORIQUE ET INTRODUCTION

L'acide salicylique et ses sels sont utilisés depuis très longtemps en thérapeutique. Galien les prescrivait empiriquement sous la forme de décoction d'écorce de saule. Il y a plus d'un siècle que les chimistes en ont isolé l'acide salicylique avant de le reproduire par synthèse. Les différents sels purent alors être étudiés, mais ce n'est qu'en 1868 qu'un procédé de fabrication industrielle du salicylate de soude fut mis au point. Le sel, quoique très impur, a cependant été utilisé immédiatement dans le traitement des affections fébriles, en lieu et place des extraits d'écorce de saule. G. Sée, en 1877, préconisait l'emploi du salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme. Sa communication à l'Académie de Médecine est restée une des étapes fondamentales dans l'utilisation de ce produit. Dès cette époque, le salicylate de soude a eu ses détracteurs, et en particulier Bouillaud qui lui reprochait une action dépressive sur le cœur. Cette action toxique fut en effet admise par tous, se manifestant par des brûlures gastriques, des nausées,

parfois des vomissements, assez souvent des accidents d'albuminurie et des bourdonnements d'oreille.

Les polémiques sur l'efficacité et la toxicité du salicylate de soude se poursuivirent pendant de longues années. Son domaine thérapeutique se limita et il fut surtout utilisé dans le traitement de la maladie de Bouillaud.

Quincke, en 1882, avait observé chez les sujets traités par le salicylate une dyspnée spéciale, qu'il compara à celle décrite par Kussmaul chez les diabétiques, et il la rattacha directement à l'intoxication salicylée.

Les travaux sur la purification du salicylate de soude se poursuivirent et, au fur et à mesure qu'on obtenait un produit moins chargé d'impuretés, on voyait les accidents d'intolérance devenir moins fréquents.

Son action antithermique et antalgique était si importante, si indiscutable et surtout si irremplaçable, qu'il fut de plus en plus utilisé. L'expérimentation sur l'animal n'avait pas confirmé qu'aux doses thérapeutiques il pouvait avoir une action dépressive sur le cœur et entraîner la mort par collapsus.

Il faut attendre le début du siècle pour voir porter contre le salicylate de soude de nouveaux griefs. Lees, en 1903, attribue à une intoxication acide un coma dyspnéique mortel survenu chez un jeune rhumatisant de cinq ans, traité par de fortes doses de salicylate de soude. Il a alors préconisé, à titre préventif, l'adjonction d'une dose de bicarbonate de soude double de celle prescrite en salicylate.

Langmead, en 1906, confirme l'opinion de Lees et apporte à l'appui sept nouveaux cas chez des enfants.

« Les accidents semblent être produits, dit-il, par un degré intense d'acidose due à l'acide salicylique; cette substance conduit à un état semblable à celui du coma diabétique. L'urine contient d'ailleurs des doses énormes d'acétone, et les malades présentent l'haleine acétonémique du coma diabétique. Tous les phénomènes disparaissent par l'emploi de fortes doses de bicarbonate de soude. Les accidents

cardiaques s'expliquent facilement si nous pensons que le rhumatisme s'accompagne déjà d'une intoxication acide, possédant une action dépressive sur le myocarde, à laquelle s'ajoute l'action dépressive du salicylate. » D'où les prescriptions de Lees et de Mackenzie, de doses fortes de bicarbonate de soude. Cette indication de la maladie rhumatismale, maladie acidifiant l'organisme au cours de son évolution, n'est que le rappel d'une vieille doctrine qui avait conduit de nombreux médecins, bien antérieurement à la découverte du salicylate, à traiter les rhumatisants par de hautes doses de bicarbonate de soude. Nous en trouvons une autre indication dans un article de Mac Lagan qui, en 1896, dans la revue *Rheumatism,* disait : « Une des caractéristiques du R. A. A. est la présence de transpiration profuse acide, l'urine est hyperacide et même la salive, qui est naturellement alcaline, peut avoir une réaction acide. Cette acidité excessive conduit naturellement à l'hypothèse qu'un état acide du sang intervient dans la production des symptômes rhumatismaux ». Cette vieille théorie venait ainsi compléter celle de l'acidose salicylée.

Ehrman, en 1907, va jusqu'à rapporter à l'acidose tous les accidents causés par le salicylate. Il indique que le bicarbonate de soude, outre son action alcalinisante, favorise l'élimination du salicylate de soude.

Les données fondamentales du problème étaient alors posées et la question n'est pas encore résolue à l'heure actuelle, de savoir si le traitement par le salicylate de soude amène un état d'acidose qui peut causer la mort.

En France, ces notions nouvelles ne furent bien connues qu'après la première guerre mondiale. En 1922, Danielopolu publie les résultats de dix années d'utilisation du salicylate de soude à hautes doses dans le but de prévenir l'apparition des lésions cardiaques chez les rhumatisants. Cet auteur a donc donné à ses malades une dose double de bicarbonate de soude, selon les conseils de Langmead. Les prises médicamenteuses doivent être fractionnées toutes les

deux heures le jour, toutes les quatre heures la nuit. Mais il insiste sur la dilution dans une masse suffisante de liquide et sur le régime alimentaire. Il donne surtout des farineux et des sucreries, proscrivant la viande. La dose de salicylate de soude étant d'environ 1 g. par année d'âge, il indique que si le traitement est institué dès le début de la maladie, il a toujours obtenu une guérison complète, sans lésions cardiaques. Il n'a pas observé d'accidents d'acidose en utilisant cette méthode, semblant ainsi confirmer doublement l'opinion de Langmead sur la valeur thérapeutique des fortes doses de salicylate de soude et sur leur inocuité lorsqu'elles sont associées au bicarbonate de soude. Cette technique de Danielopolu a eu en France une grande diffusion.

Delore, en 1925, indique la valeur du test d'acétonurie pour apprécier l'état d'acidose au cours du traitement salicylé. Il était naturel que, par analogie avec l'acidose diabétique, l'on recherche le deuxième signe humoral d'une acidose, à savoir : la baisse de la réserve alcaline. Pincus et Handley, en 1927, Olmsted et Aldrich, en 1928, signalent l'avoir rencontrée dans des intoxications criminelles dues au salicylate de méthyle. Aussi Danielopolu, en 1931, reprenant la question, trouve chez neuf sujets soumis à de hautes doses de salicylate de soude une baisse notable de la réserve alcaline, du pH sanguin et urinaire. Un seul individu compléta le tableau d'acidose par une cétosurie. En vingt-quatre heures, une dose double de bicarbonate de soude ramena à la normale le syndrome humoral chez les neuf sujets. La même année, d'une manière expérimentale, Benard et Mercklen produisent une acidocétose chez une de leurs quatre malades soumises à de fortes doses de salicylate de soude intraveineux.

Ce sont alors les publications, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, de Halbron, Benard et Mercklen, en 1932, de Paisseau, Friedman et Vaille, en 1934, qui rapportent des observations d'acidocétose salicylée. Dès lors, les travaux se succèdent et, chaque année, on trouve dans

les publications médicales plusieurs observations d'acidocétose salicylée, un certain nombre d'entre elles se terminant par la mort du malade.

L'action hémorragipare du salicylate de soude à hautes doses est également signalée, mais elle reste tout à fait au second plan et aucune recherche clinique ou expérimentale n'est faite dans ce sens. En France, à la veille de la seconde guerre mondiale, la notion d'acidocétose salicylée était définitivement admise.

Cependant, quelques auteurs avaient contesté l'existence de cette acidose. Ce sont Scott, Thoburn et Hanzlick qui, en 1917, expérimentant sur les doctrines de Langmead et de Erhman, n'avaient pu obtenir chez l'animal et chez l'homme aucune modifications sensibles en faveur d'une intoxication acide.

Mais ce sont surtout Martin et Odin, en 1932, qui expliquèrent l'abaissement de la réserve alcaline par une alcalose gazeuse due à l'ampleur spéciale de la respiration par action sur le bulbe de l'acide salicylique. Les partisans de l'acidose ne manquèrent pas de rechercher l'élévation du rapport chloré et, chaque fois que cette recherche a pu être pratiquée, il fut trouvé normal ou légèrement abaissé. Il ne restait donc plus qu'à conclure que l'acidocétose salicylée était d'un type spécial. C'est la conclusion de Marcel Labbé, en 1935. Quelle que soit la pathogénie admise, le traitement symptomatique consistait en alcalinisation de l'organisme, à l'aide de bicarbonate de soude, et en cure d'insuline-glucose, par analogie avec le traitement du coma diabétique.

En 1944 et 1945, l'observation, dans le Service du Professeur Aubertin, à l'Hôpital des Enfants, de deux « acidocétoses salicylées » mortelles, nous a incité à ce modeste travail. Nous exposerons d'abord nos trois observations inédites, puis trente-sept observations recueillies dans les publications françaises et étrangères. Nous avons été obligé de résumer certains textes, c'est ainsi que toute la partie de l'observation antérieure à l'intoxication et décrivant la

maladie rhumatismale, a été ramenée au minimum indispensable.

Nous avons dû comprimer, mais nous n'avons jamais rien supprimé. Le compte rendu de l'intoxication a été fidèlement reproduit et le plus souvent *in extenso*. D'ailleurs, nous indiquerons toujours au début nos références pour que le lecteur puisse rapidement retrouver l'observation originale s'il le désire.

C'est volontairement que nous nous sommes limité à ce chiffre de quarante observations, ayant laissé de côté toutes celles qui étaient trop purement cliniques et n'apportaient pas un sérieux contrôle du laboratoire.

La seconde partie de ce travail consistera à grouper les éléments ainsi obtenus, à les confronter avec l'expérimentation, ce qui nous permettra de décrire les diverses modalités de l'intoxication salicylée et d'étudier quelle est la thérapeutique rationnelle à leur opposer. Nous avons voulu, en effet, non pas faire une étude théorique sur la toxicité du salicylate de soude, mais simplement chercher à prévenir ou à guérir les accidents auxquels sont exposés les malades soumis au traitement salicylé.

# CHAPITRE II

## OBSERVATIONS CLINIQUES

Notre exposé commencera par nos trois observations personnelles, puis nous rapporterons les huit observations de Langmead qui ont surtout un intérêt historique. Les autres observations seront groupées selon les pays d'orgine et les dates de publication, en terminant par les françaises et les nord-américaines, qui sont les plus intéressantes.

Une des observations, publiée par Rathery à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris comme une « Acido-cétose salicylée » (obs. XXV), ne nous semble pas devoir être rattachée à cette affection et nous pensons qu'il s'agit d'un authentique coma diabétique. Nous l'avons cependant reproduite pour montrer combien justement l'acidose diabétique est différente de « l'acido-cétose salicylée ».

### Observation I

(Recueillie dans le Service de M. le Professeur Aubertin)

Il s'agit d'un garçon de huit ans, bien portant jusqu'en octobre 1942. Il présente, à cette date, un R. A. A. traité dès le début par le salicylate de soude. Cependant, en décembre, il fait une chorée, et il reçoit en plus du gardénal. Au début du mois de mars 1943, on arrête le salicylate de soude mais, rapidement, le rhumatisme reprend son évolution.

Il entre dans le Service du Professeur Aubertin le 27 mars, présentant une fébricule à 38° et des arthralgies des poignets

et du genou gauche, avec choc rotulien. Le cœur et le système nerveux sont absolument indemnes. En conséquence, il reçoit une potion de 6 g. de salicylate de soude avec une dose double de bicarbonate de soude.

Au troisième jour, on constate que la fébricule oscille autour de 37°6, les arthropathies ont disparu mais, à la pointe du cœur, on trouve un petit souffle systolique.

Le sang contient 4.100.000 hématies, 11.000 leucocytes, dont 56 p. 100 de polynucléaires.

Dans les urines, on dose 0,05 g. d'albumine; il n'y a pas de sucre, mais on trouve une forte quantité d'acétone et des traces de sels biliaires. Malgré une dose de 6 g. de salicylate de soude, une pancardite évolue avec atteinte successive des différents orifices cardiaques. Aussi, à partir du dixième jour, on pratique une injection intraveineuse de 1,50 g. de salicylate de soude et, à partir du quinzième jour, on lui associe l'auto-hémothérapie intramusculaire.

Au vingtième jour du traitement, l'enfant présente des nausées et deux vomissements associés à une légère dyspnée. Depuis quarante-huit heures, le volume des urines a diminué d'un tiers. Le vingt et unième jour, le malade est en proie à une dyspnée de Kussmaul intense. L'examen du cœur n'y montre cependant aucun symptôme nouveau et le pouls est bien frappé, à 100 à la minute. Dans les urines, on trouve une très forte quantité de corps cétoniques, des traces de sucre et d'albumine. Dans le sang, l'urée est de 0,30 g., l'azote non protéique de 240 mg., l'azote uréique de 130 mg. et l'azote résiduel de 110 mg. Enfin, la réserve alcaline est de 19 p. 100.

On arrête immédiatement le salicylate de soude et le petit malade reçoit du bicarbonate de soude et du sucre par la bouche, à hautes doses. On y associe 250 $cm^3$ de sérum glucosé et 500 $cm^3$ de sérum bicarbonaté à 30 p. 1.000, avec 5 unités d'insuline, toutes les huit heures. Dès la fin de la soirée la dyspnée est moins marquée. La nuit est bonne, et le lendemain on trouve que l'enfant a une respiration normale. Mais les vomissements continuent. Ce jour-là, on trouve dans les urines 2,33 g. d'acétone, 2,80 g. de glucose et des traces d'albumine. Dans le sang, la réserve alcaline est à 54 p. 100. Cependant, par prudence, le traitement sucre-insuline-bicarbonate est

continué. Mais la réhydratation est insuffisante, la diurèse ne cesse de diminuer, elle atteint à peine 400 cm³ contre 2 litres quelques jours avant les accidents.

Au troisième jour, l'enfant continue toujours à vomir, la déshydratation est accentuée, l'oligurie extrême, mais la respiration est toujours aussi calme. Dans les urines, l'acétone est de 0,48 g., il n'y a plus de sucre, mais on y trouve des traces d'albumine, d'urobiline et de pigments biliaires. La réserve alcaline est de 80 p. 100. On arrête alors l'insuline et le bicarbonate de soude, dont l'enfant a ainsi reçu 2 litres de sérum à 30 p. 1.000, associé à environ 30 g. *per os* en quarante-huit heures. Le sérum glucosé est seul continué.

Le quatrième jour, au matin, on constate que l'enfant a passé une bonne nuit, mais cependant l'anurie est presque totale. La température s'élève brusquement, atteint 38°6; le pouls s'accélère et devient mauvais. Il a toujours des vomissements et a fait une selle mastic, complètement décolorée. A 9 heures du matin, l'enfant meurt subitement pendant un vomissement. Dans la très faible quantité d'urine recueillie quelques instants auparavant, on trouvait un pH à 6,8 et 0,10 g. d'albumine, mais il n'y avait plus ni sucre, ni acétone.

L'autopsie ne put pas être pratiquée.

### Observation II

(Recueillie dans le Service de M. le Professeur Aubertin)

Le jeune C... (M.), âgé de sept ans, entre dans le Service au début de mars 1946, présentant des douleurs articulaires.

Dans ses antécédents on ne remarque qu'une diphtérie à l'âge de cinq ans et une rougeole un mois avant son admission.

A l'examen, on trouve un enfant bien constitué, présentant une température qui oscille depuis quelques jours entre 37°5 et 38°2, et des arthralgies mobiles, fugaces, sous forme de torticolis et de douleurs avec gonflement des chevilles.

Les bruits du cœur sont vibrants, bien frappés; le pouls est à 115, la tension artérielle à 12 - 7. Les différents autres appareils sont indemnes. Cependant, l'examen des urines indique 0,25 g. d'albumine, il n'y a ni sucre, ni acétone, pas de cylin-

dres, mais quelques hématies. On porte le diagnostic de maladie de Bouillaud sans lésion cardiaque appréciable.

Le traitement consiste en une potion de 8 g. de salicylate de soude et de 16 g. de bicarbonate de soude par vingt-quatre heures, et en une injection sous-cutanée de 10 unités d'insuline par jour associée à du sirop de sucre. Pour activer le fonctionnement hépatique, l'enfant boit chaque matin un verre de solution de Bourget.

Ce traitement est parfaitement supporté. Si la fébricule n'est pas modifiée, les signes fonctionnels et physiques du R. A. A. ont disparu en quarante-huit heures. L'examen des urines montre qu'au sixième jour la quantité d'albumine est tombée à 0,09 g. Il n'y a toujours ni sucre, ni acétone. Le pH urinaire est à 6,8, alors qu'il était acide à 5,4 avant le traitement salicylé. Le neuvième jour l'enfant se trouve ainsi avoir absorbé 72 g. de salicylate de soude et 144 g. de bicarbonate de soude. Il présente cependant, ce matin-là, un léger dégoût pour sa potion, quelques nausées, et a eu, depuis vingt-quatre heures, de très minimes épistaxis. Le rhumatisme est cependant toujours évolutif, la température atteint 38°2, aussi on envisage de cesser le salicylate de soude le lendemain et de donner du pyramidon.

Mais l'orage éclate brusquement la nuit suivante. L'enfant présente une épistaxis abondante, bilatérale qui nécessite un double tamponnement antérieur des fosses nasales. Lorsque nous le voyons, à 9 heures, il est dans un état alarmant. On le trouve à demi-assis dans son lit, attirant l'attention par la pâleur bleutée de ses téguments et par une respiration ample, bruyante, avec pause à la fin de l'inspiration et de l'expiration; bref, une dyspnée rappelant le rythme de Kussmaul du coma diabétique.

L'examen plus complet permet de voir que cette pâleur bleutée n'est pas de la cyanose et qu'on ne saurait la comparer mieux qu'à une ecchymose minime et diffuse de tous les téguments, mais elle prédomine au niveau des extrémités et spécialement du pied droit que l'enfant avait l'habitude de laisser pendre en dehors du lit. On remarque, de plus, des ecchymoses massives au niveau des piqûres d'insuline pratiquées la veille et des pétéchies particulièrement denses aux extrémités des

membres. Les muqueuses montrent, en plus, de l'épistaxis, des gingivorragies discrètes au niveau de dents cariées. L'haleine a une odeur fétide. Les urines ne sont pas sanglantes, et les selles sont normales. L'examen des différents viscères pratiqué à ce moment ne donne aucun renseignement; le foie, la rate et les ganglions sont de volume normal. La lucidité intellectuelle est complète. Le temps de saignement est d'une heure environ; le temps de coagulation de vingt minutes; le caillot ne se rétracte pas. Le signe du lacet est positif. Dans les urines, on trouve des traces d'albumine, beaucoup de salicylate de soude, une légère glycosurie, mais absence d'acétone à la réaction au nitro-prussiate de soude.

Le diagnostic d'intoxication salicylée à forme acidosique et hémorragique conduit à ce traitement d'urgence : une transfusion de 50 $cm^3$ de sang frais (groupe IV) et des injections de produits hémostatiques, anthéma, hémocoagulène, vitamine K synthétique (K thrombyl, 5 mg.). Pour lutter contre l'acidose, on donne, en prise buccale, 20 g. de bicarbonate de soude et 50 g. de sucre. A la fin de la matinée, on connaît les résultats de la réserve alcaline, abaissée à 32 p. 100, et de l'analyse chimique des urines où l'on dose 35 mg. d'acétone par litre. L'enfant est revu à 14 heures. Il a une dyspnée de Kussmaul typique, à vingt-deux respirations à la minute. Il se plaint d'une soif intense et de douleurs abdominales. Le pouls est à 155. Il n'y a pas eu de nouvelles hémorragies. Trois examens sont pratiqués : une glycémie qui est élevée à 1,80; une numération globulaire qui montre 2.280.000 hématies, 6.000 leucocytes dont 79 p. 100 de polynucléaires; un dosage de prothrombine qui, malgré l'injection trois heures auparavant de vitamine K, indique un taux de 30 p. 100 par rapport à la normale.

Le traitement complémentaire consiste en une injection de K thrombyl (5 mg.) associée à trois ampoules d'extrait hépatique et en prise de 5 g. de bicarbonate de soude associé à 5 g. de sucre, toutes les heures.

A la fin de la soirée, le rythme de Kussmaul a disparu, mais on remarque des alternatives de torpeur et d'agitation légère; la soif est intense. L'enfant, qui a absorbé beaucoup d'eau, a une diurèse très importante. Il n'y a eu aucune nouvelle hémorragie. D'ailleurs, le temps de saignement est ramené à vingt

minutes; le temps de coagulation est également de vingt minutes.

La nuit est agitée, l'enfant ne cesse de délirer, mais absorbe cependant son bicarbonate associé au sucre.

Au réveil, la température est de 38°2, le pouls à 130, bien frappé. Il n'y a plus aucune dyspnée ni aucune nouvelle hémorragie. Mais l'enfant présente des alternatives de torpeur et d'agitation avec délire. La soif est intense. La diurèse aussi abondante et une diarrhée fétide contribuent à augmenter les besoins hydriques. L'examen montre un souffle méso-cardiaque, probablement fonctionnel. Le temps de coagulation a été ramené à cinq minutes et le temps de saignement à dix minutes. Pendant toute la journée, l'enfant boit beaucoup et absorbe cinquante gouttes de K. thrombyl et environ 50 g. de bicarbonate de soude associé à une dose égale de sucre.

La nuit suivante est encore plus mauvaise, le délire plus important et, surtout, le petit malade refuse d'absorber sa potion au bicarbonate de soude dont il a déjà ingéré environ 120 g. en quarante-huit heures. Le lundi matin, l'aspect clinique est sans modification, mais la température est à 40°3. Le pouls, bien frappé, est à 112, la tension artérielle à 10 - 5. Le temps de saignement est de six minutes et le temps de coagulation de quatre minutes. L'anémie a légèrement augmenté; on trouve 2.020.000 hématies et 10.400 leucocytes dont 81 p. 100 de polynucléaires.

L'examen des urines y montre 1,25 g. d'albumine, présence d'urobiline, mais absence de sucre et d'acétone. Les dosages dans le sang indiquent qu'il y a, par litre, 0,32 g. d'urée. L'azote total non protéique est de 350 mg.; l'azote uréique de 150 mg. et l'azote résiduel de 200 mg. Mais surtout la réserve alcaline, pratiquée à deux reprises, montre une élévation considérable, à 90 volumes. Il y a donc alcalose sanguine. Le traitement bicarbonaté est alors suspendu et l'enfant reçoit du jus de citron frais à haute dose, associé à vingt gouttes de K thrombyl et aux extraits de foie injectable.

L'évolution clinique se fait vers une aggravation progressive; la température atteint 41° au cours de l'après-midi; la torpeur est de plus en plus accentuée, bientôt l'enfant ne peut plus boire. Cependant, il urine toujours abondamment et la diarrhée

fétide est encore plus importante. En fin de journée, la famille arrive et demande à emporter l'enfant, ce qui lui est accordé par l'interne de garde.

Arrivé chez lui à 22 heures, il sombre dans un coma complet et reste vingt-quatre heures dans cet état, présentant six crises épileptiformes, chacune d'une durée de une à deux minutes, suivie de respiration stertoreuse. La diurèse se maintient cependant et la diarrhée persiste, très fétide.

Lorsque nous le revoyons, trente-six heures après son départ de l'hôpital, il vient de sortir peu à peu de son coma, accepte à nouveau de boire et reconnaît sa famille. La température est encore élevée, à 39°5; le pouls à 135, régulier. L'enfant se plaint d'une soif ardente, mais il présente une agitation choréiforme, des myoclonies, ce qui permet de suspecter une intoxication urémique. Il n'y a pas eu de nouvelles hémorragies; cependant, le temps de saignement est revenu à vingt minutes et le temps de coagulation à dix-huit minutes.

Dans ces conditions, nous réussissons à convaincre la famille, et l'enfant est ramené à l'hôpital.

Il y arrive à la fin de la soirée, tout à fait conscient. La température est de 40°2. Il existe une arthropathie fluxionnaire du poignet gauche et, au cœur, un souffle systolique mitro-aortique. L'enfant est dyspnéique et très pâle; aussi, une numération montre que l'anémie s'est accentuée. On trouve 1.500.000 hématies et 9.000 leucocytes. Dans les urines, absence de sucre et d'acétone, avec 0,70 g. d'albumine. Il n'y a pas de cylindres. Il reçoit une transfusion de 125 $cm^3$ de sang frais et des injections de K. thrombyl et d'extrait hépatique intramusculaire associé à la vitamine C. Le lendemain, dans le sang, un dosage indique 1,22 g. d'urée. L'azote total non protéique est de 1.360 mg.; l'azote uréique de 569 mg. et l'azote résiduel de 791 mg. Il existe donc une véritable néphrite avec albuminurie et azotémie élevée, associée à une anémie profonde avec allongement du temps de saignement et du temps de coagulation. De plus, on trouve une véritable pancardite rhumatismale évolutive. Le traitement consiste en réhydratation par sérum salé. L'enfant reçoit des extraits de foie injectable, des vitamines C et K et prend des tonicardiaques : digitaline et ouabaïne *per os*. Il boit un demi-litre de lait par jour.

Cet état va persister pendant six jours en s'améliorant progressivement. La température baisse et se stabilise autour de 38°5. Le taux des hématies remonte peu à peu jusqu'à 2.320.000. Les temps de saignement et de coagulation sont redevenus normaux en trente-six heures. La néphrite est plus lente à s'amender. L'examen des urines ne varie pas, on trouve toujours 0,50 g. d'albumine, absence de sucre et d'acétone. L'urée sanguine est, au cinquième jour, de 0,48 g. L'azote total non protéique de 364 mg.; l'azote uréique de 223 mg. et l'azote résiduel de 141 mg. Mais, de plus, cette néphrite s'accompagne maintenant de rétention chlorurée avec oligurie et œdème des téguments et de la face. D'autre part, la pancardite rhumatismale continue son évolution; il existe maintenant une maladie mitrale avec insuffisance aortique associée. Le foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigt. Enfin, un hématome s'est infecté et a donné naissance à un phlegmon de la cuisse qui, incisé, a donné un pus riche en staphylocoques et streptocoques. Dans ces conditions, on ne peut pratiquer qu'un traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque et de la néphrite.

Au bout d'une nouvelle période de six jours, le bilan est le suivant : la fièvre persiste entre 38° et 39° ; le pouls reste à 120, régulier, bien frappé. Il n'y a pas eu de nouvelles manifestations rhumatismales, mais la cardiopathie poursuit son évolution et on trouve un frottement péricardique. Dans le sang, il n'y a que 1.400.000 hématies, 8.800 leucocytes, dont 64 p. 100 de polynucléaires. Le temps de saignement est de cinq minutes, le temps de coagulation de trois minutes; le taux de prothrombine de 80 p. 100 de la normale. La réserve alcaline est à 74 p. 100 et le taux d'urée à 0,30 g. La glycémie est de 1,20 g. Dans les urines, il n'y a ni sucre, ni acétone et seulement 0,08 g. d'albumine. Le foie, enfin, n'est pas gros.

On décide alors de reprendre le traitement par le salicylate de soude pour réduire le rhumatisme cardiaque évolutif. L'enfant reçoit une transfusion de 100 $cm^3$ de sang frais et va prendre une potion contenant 4 g. de salicylate de soude associé à 10 g. de bicarbonate de soude par vingt-quatre heures. Pour accentuer la tolérance, on reprend les injections de 5 unités d'insuline matin et soir, et le malade aura une alimen-

tation très sucrée. L'action sur la température est immédiate et spectaculaire, elle tombe à 37° et s'y maintient; le pouls se stabilise à 105. Ce traitement semble bien supporté, il n'y a pas de cétosurie. Mais, au bout de quarante-huit heures, des accidents hémorragiques se produisent à nouveau, sous forme de purpura et d'épistaxis. L'acidose semble absente; on ne trouve ni la dyspnée spéciale, ni l'agitation anxieuse ou la prostration du petit malade. D'ailleurs, la réserve alcaline est de 86 p. 100. Il n'y a pas de cétosurie, mais seulement 0,08 g. d'albumine par litre d'urines.

L'azotémie est cependant élevée à 1 g. par litre avec un azote total non protéique de 912 mg. et un azote résiduel de 503 mg. Il semble donc s'agir d'accidents, surtout hémorragiques. Une numération indique d'ailleurs qu'il n'y a que 710.000 hématies et 5.000 leucocytes. Le traitement est donc hémostatique. L'enfant reçoit une transfusion de 120 $cm^3$ de sang frais et des injections de K thrombyl, extrait de foie, vitamine C, anthéma. La situation semble stabilisée au début de l'après-midi. Le salicylate de soude a été arrêté dès le début des accidents, mais l'insuline est continuée. La tension artérielle se maintient à 12 - 5. Brusquement, en fin de soirée, l'enfant a quelques convulsions, devient très pâle et a une syncope. Il en sort après quelques instants, sous l'influence d'une piqûre de solucamphre, mais le pouls reste mauvais et une deuxième syncope se produit, qui est mortelle.

L'autopsie a été faite vingt-quatre heures après le décès.

A l'ouverture de la cage thoracique, on trouve environ 30 $cm^3$ de liquide citrin dans chaque cavité pleurale, mais la lésion dominante est constituée par un fin piqueté pétéchial qui est étendu sur les plèvres viscérales et pariétales. Les poumons sont normaux en volume et en consistance. A la coupe, seules les parties déclives sont le siège d'infiltrations sanguines sous-pleurales et parenchymateuses, réalisant de véritables petits infarctus.

Le péricarde présente un petit épanchement citrin de 20 $cm^3$ environ. La séreuse est pâle, nacrée, avec un fin piqueté purpurique. Le cœur est petit, très fermé, rétracté en systole. Les lésions purpuriques sont véritablement confluentes au voisinage des artères coronaires, beaucoup moins denses sur le

reste du myocarde qui est de consistance normale. Les cavités gauches sont vides de sang; la mitrale présente ses deux valves œdématiées, boursouflées par plaque, mais il n'existe ni végétation ni ulcération. Les valvules sigmoïdes aortiques sont normales. Les cavités droites contiennent deux petits caillots de sang. La tricuspide est dans le même état que la mitrale. L'orifice pulmonaire est indemne.

On trouve dans l'abdomen environ 250 $cm^3$ de liquide riche en flocons fibrineux; ce qui frappe, c'est la disparition complète de tout tissu adipeux — grand épiploon, franges épiploïques du gros intestin — et son remplacement par un tissu d'aspect gélatineux, noirâtre, gorgé de sang. La totalité du péritoine est recouverte de pétéchies. Elles sont particulièrement denses et importantes sur le mésentère dont les ganglions sont hypertrophiés. Les muqueuses du tractus gastro-intestinal sont très pâles et présentent également des pétéchies et de petites ecchymoses. On trouve un peu de sang dans la cavité gastrique.

Le foie pèse 750 g., il est de coloration brun jaunâtre uniforme et notablement hypertrophié; à la coupe, il est d'une coloration jaunâtre homogène. La rate pèse 70 g., d'aspect très hémorragique, turgescente; à la coupe, on trouve des hémorragies sous-capsulaires qui forment un véritable hématome enserrant le pôle inférieur de l'organe.

Les reins sont gros, très congestifs, pesant chacun 90 g. Ils adhèrent légèrement à leurs capsules; à la coupe, la distinction est peu nette entre la région corticale et la région des pyramides.

La surrénale droite est détruite. On ne retrouve la glande qu'à ses deux extrémités; la partie centrale est remplacée par un caillot noirâtre, gros comme une noix. La surrénale gauche, par contre, est de volume normal, mais elle présente à sa surface un piqueté pétéchial. La section de cette glande n'y montre pas de foyers hémorragiques.

L'examen anatomo-pathologique a été fait par M. le Docteur L. Pierre Nadal que nous tenons à remercier d'avoir bien voulu se charger de ce travail.

Au foie, les altérations sont les suivantes : il existe une dégénérescence graisseuse accentuée, assez diffuse mais, cependant, prédominante dans le centre des lobules. Du côté

des espaces de Kiernan, on constate une sclérose assez accentuée et une abondante infiltration leucocytaire. Cette infiltration est particulièrement marquée dans les plus petits espaces. Il n'existe pas de foyer de nécrose réalisant les aspects des ictères graves. Les vaisseaux sont très congestionnés, mais il n'existe pas de foyer de transudation sanguine.

Au rein, les lésions portent sur tout l'ensemble de l'organe rénal. Les glomérules sont ratatinées et en voie de sclérose. Dans la cavité de certains d'entre eux, on trouve un exsudat coagulé; l'épithélium glomérulaire est partiellement desquamé. Mais c'est du côté des *tubuli concorti* que les altérations sont les plus accentuées. Presque partout la bordure en brosse est complètement abrasée et ses débris encombrent la lumière élargie des tubes. Certains épithéliums présentent une vacuolisation extrême. On trouve, par places, dans les tubes, quelques masses concrètes réalisant l'apparence de cylindres hyalins. Le stroma conjonctivo-vasculaire a très peu réagi et les lésions constatées paraissent relativement récentes.

La rate présente une surcharge sanguine très accentuée de la pulpe. Quant aux corpuscules de Malpighi, on y constate une prolifération leucocytaire intense.

Les capsules surrénales sont profondément atteintes; les lésions y sont réparties en territoires irréguliers. La zone corticale est particulièrement atteinte et il y existe de très larges foyers de nécrose massive caractérisée par la désagrégation des cytoplasmes qui prennent un aspect granuleux et flou, sans délimitation cellulaire nette, et, d'autre part, par la perte de la colorabilité élective des noyaux par les colorants basiques.

Le poumon ne présente que des lésions accentuées d'œdème pulmonaire.

Le pancréas est peu atteint, ayant un certain degré de sclérose vraisemblablement assez ancienne.

Au cœur, les lésions sont minimes; le tissu interstitiel est œdémateux. La valvule a un léger épaississement scléreux; le myocarde est indemne.

### Observation III

(Recueillie dans le Service de M. le Professeur Aubertin en novembre 1946)

Un jeune garçon de sept ans présentait depuis un an des douleurs articulaires et depuis un mois environ une crise de R. A. A. avec une cardiopathie fébrile évolutive.

Il ne prenait pas le salicylate de soude prescrit par son médecin et, depuis quelques jours, il était entré dans un état de décompensation cardiaque avec une dyspnée des plus marquée, de l'oligurie, des épistaxis. Aussi, la veille de son entrée à l'hôpital, la famille alarmée lui donne brusquement 12 g. de salicylate de soude, sans bicarbonate de soude, en moins de vingt-quatre heures. La dyspnée de l'enfant augmentant, il est alors conduit à l'hôpital.

A son entrée, on trouve un enfant légèrement cyanosé, qui a une dyspnée intense, dramatique, bruyante, avec pause à la fin de l'inspiration et de l'expiration, au rythme de 60 à la minute. Il a du battement des ailes du nez. L'enfant paraît très fatigué, mais son psychisme est normal. Il existait quelques nausées. La température était à 37°2. Le pouls, petit, à 160 environ. La tension artérielle à 9 - 4.

L'examen montre que les poumons sont indemnes mais, au cœur, on trouve un souffle prolongé de la pointe. Le foie est très gros, douloureux, débordant de quatre travers de doigt les fausses côtes. Les autres appareils sont indemnes.

En se basant sur les caractères de cette dyspnée qui rappelle la dyspnée de Kussmaul par certains points, on est conduit à suspecter une intoxication salicylée surajoutée à une insuffisance cardiaque. Un examen des urines y montre 240 mg. d'acétone par litre, 5 g. de glucose, absence d'albumine. Dans le sang, la réserve alcaline est abaissée de 10 p. 100 par rapport à un sujet normal. Le temps de saignement est de quinze minutes, le temps de coagulation de dix-huit minutes. Le signe du lacet est négatif.

Dans ces conditions, le traitement suivant est institué : arrêt total de la médication salicylée, boissons abondantes. Toutes les huit heures, l'enfant recevra par la bouche 5 g. de bicar-

bonate de soude et 30 g. de sucre et, en injections, 10 unités d'insuline, associée chaque fois à 4 cm³ de solucamphre. Enfin, deux fois par jour, il prendra soixantes gouttes de K thrombyl.

Pendant quarante-huit heures, l'état de l'enfant reste stationnaire, la dyspnée étant cependant moins bruyante, mais il présente un vomissement. Si le sucre a rapidement disparu des urines, on y trouve toujours aux environs de 300 mg. d'acétone avec une forte quantité d'urobiline. Le temps de saignement revient lentement dans les limites normales, mais le temps de coagulation s'allonge jusqu'à vingt-cinq minutes. Tout se passe comme si le traitement était inopérant et il ne peut en être autrement puisque l'oligurie est extrême (120 à 150 cm³ d'urines par vingt-quatre heures). Cet enfant n'arrive donc pas à éliminer son salicylate. Le troisième jour, au matin, les œdèmes sont appréciables et, surtout, le temps de coagulation atteint trente minutes; le temps de saignement est normal, mais la pose d'un garrot provoque du purpura. L'urée sanguine est de 0,18 g., la glycémie de 1,72 g.

Pour que l'enfant puisse éliminer son salicylate de soude, on lui injecte un huitième de mg. d'ouabaïne intraveineuse associée à une ampoule de caréna. Dès le lendemain, la diurèse s'amorce et ce traitement étant poursuivi conjointement avec l'insuline-glucose, bicarbonate et K. thrombyl avec extrait de foie intramusculaire, on obtient rapidement une très grande amélioration.

Certes la dyspnée persiste, mais elle ne dépasse pas 40 à la minute, elle n'est pas bruyante. Dans les urines, il n'y a plus ni acétone ni glucose. Le temps de saignement et le temps de coagulation sont revenus à la normale en quarante-huit heures. La température, par contre, oscille autour de 38°. Le pouls est à 120. La tension artérielle est bonne. Le foie déborde de quatre travers de doigt. L'enfant reçoit cinquante gouttes de digitaline réparties sur cinq jours, puis, pendant quatre jours, un huitième de mg. d'ouabaïne intraveineuse.

A la fin de ce traitement, dixième jour de son séjour à l'hôpital, l'enfant paraît apte à supporter une reprise du traitement salicylé. Le sang et les urines sont en effet tout à fait normaux. Urée, 0,25 g.; glycémie, 1 g.

Il reçoit donc 3 g. de salicylate de soude et 6 g. de bicarbonate

de soude, en potion, par vingt-quatre heures, associés à 5 unités d'insuline, matin et soir, et aux extraits hépatiques intramusculaires. La nourriture est riche en hydrate de carbone. Enfin, nous lui donnons quatre-vingts gouttes de K thrombyl par jour.

Tous les jours un examen des urines y indique l'absence de glucose et d'acétone. Le temps de saignement restera normal, à quatre minutes, mais le temps de coagulation s'allonge et se stabilise à quinze minutes.

L'enfant n'a pas de nausées ni de vomissements, mais surtout on constate une diminution progressive de volume du foie qui, à la fin du quatrième jour, ne déborde plus que d'un travers de doigt. L'action sur la température est nette, elle s'abaisse au-dessous de 37°5. Au cœur, on trouve une maladie mitrale. La tension artérielle est bonne, la diurèse de un litre par vingt-quatre heures. C'est alors que la dose d'ouabaïne est doublée et portée à un huitième de mg. matin et soir. En même temps, on lui injecte 0,50 g. de salicylate de soude intraveineux, pensant pouvoir rapidement atteindre 1 g. L'enfant ne devait pas supporter ce supplément thérapeutique et la troisième piqûre de un huitième de mg. d'ouabaïne, dilué dans 10 $cm^3$ de sérum physiologique, injectée en cinq minutes est cependant mortelle, entraînant une syncope dix minutes après la fin de l'injection. Elle avait été précédée de l'injection intraveineuse de 0,50 g. de salicylate de soude.

L'autopsie a été faite trente-six heures après la mort.

Les viscères sont macroscopiquement indemnes, sauf le cœur qui présente de grosses lésions de péricardite adhésive, et le foie qui a contracté des adhérences pariétales. L'examen histologique du Docteur Dulong de Rosnay indique une tendance à la fragmentation des fibres cardiaques, une hyperplasie légère des cloisons conjonctives avec infiltration d'éléments monocytaires rappelant le nodule d'Aschoff.

Le foie présente des lésions modérées d'ordre congestif, également réparties dans tout le lobule hépatique. Le poumon a des lésions d'alvéolite catarrhale et d'alvéolite végétante. La rate et les capsules surrénales sont normales.

### Observation IV

(Publiée en 1903 par Langmead)

Le Docteur Lees rapporte l'observation d'un enfant de cinq ans atteint de polyarthrite rhumatismale avec endocardite mitrale. Le traitement consista exclusivement en application de glace sur le cœur et en prise, toutes les six heures, de 0,25 g. de salicylate de soude par la bouche. Il en résulta une grande amélioration, mais au quarante-cinquième jour l'enfant vomit deux fois, il vomit quatre fois le quarante-septième jour et, le quarante-huitième jour, il présenta une dyspnée avec élévation de la température à 38°8. L'observation indique exactement :

« L'état de l'enfant rappelle très fortement le coma diabétique, mais la faible quantité d'urine émise cet après-midi ne contenait pas de sucre. La dyspnée est marquée, mais il n'y a pas de stridor et c'est seulement cet après-midi que l'enfant a présenté un peu de cyanose L'intubation a été tentée, mais n'a été d'aucune utilité. La vessie n'est pas distendue bien que l'anurie ait été à peu près complète depuis vingt-quatre heures. L'haleine sent l'acétone et l'enfant repose plongé dans une torpeur profonde, les yeux révulsés et les paupières à demi-fermées, bien qu'il soit possible de le réveiller. »

L'enfant mourait à la fin de la journée.

L'autopsie permit à Lees de trouver des lésions d'endocardite, mais rien qui expliquât cette dyspnée mortelle.

### Observation V

(Publiée en 1903 par Langmead)

C'est une fillette de six ans qui présentait des fluxions articulaires. Le traitement comporta 3 g. de salicylate de soude et 6 g. de bicarbonate de soude par vingt-quatre heures, à doses réfractées toutes les quatre heures. L'enfant était constipée. Le cinquième jour, elle eut deux vomissements; rouge, assoiffée, la bouche grande ouverte, elle respirait péniblement; vaguement assoupie, elle délirait un peu. Son haleine sentait nettement l'acétone, et les réactifs chimiques décelaient une forte quantité de ce corps dans les urines. Le salicylate de soude fut

supprimé et immédiatement remplacé par 2,15 g. de bicarbonate de soude, toutes les heures. Au bout de douze heures, la dyspnée avait disparu et l'enfant se sentait bien. Au bout de vingt-quatre heures, elle se comportait normalement et les urines ne contenaient plus d'acétone.

### Observation VI

(Publiée en 1904 par Langmead)

Il s'agit d'un garçon de sept ans, atteint de polyarthrite rhumatismale avec endocardite mitrale.

Il reçoit comme traitement, pendant les douze premières heures, 3 g. de salicylate de soude et 6 g. de bicarbonate de soude en doses réfractées toutes les deux heures puis, ensuite, ces mêmes doses réfractées, mais par vingt-quatre heures. Il vomit à plusieurs reprises les trois premiers jours. Le quatrième jour, il présente du délire et de la dyspnée, puis le délire fait place à une torpeur profonde, sans cependant perte complète de la conscience.

On note l'odeur acétonique de l'haleine. Les urines étaient acides et contenaient beaucoup d'acétone, mais il n'y avait pas de sucre. Le salicylate de soude fut alors supprimé et l'enfant reçut, toutes les heures, 4,50 g. de bicarbonate de soude. Au bout de douze heures, la dyspnée avait disparu, le malade était conscient.

L'haleine était encore acétonique, mais les urines étaient redevenues normales.

Le jour suivant, l'enfant allait tout à fait bien.

### Observation VII

(Publiée en 1904 par Langmead)

La malade est une petite fille de sept ans qui présentait à la fois un rhumatisme et une chorée. Elle reçut le premier jour 5 g. de salicylate de soude associés à 7,50 g. de bicarbonate de soude. Les jours suivants, la dose fut portée respectivement à 7,50 g. et 15 g. Le quatrième jour, l'enfant présentait de la dyspnée, de l'agitation et du délire. Le lendemain, la dyspnée

persistait, mais la malade était assoupie; les urines, très acides, contenaient beaucoup d'acétone. L'ingestion du salicylate de soude fut alors arrêtée et l'enfant prit seulement 4,50 g. de bicarbonate de soude toutes les heures.

Le lendemain, cette petite fille allait mieux et les urines ne contenaient plus d'acétone. Il faut noter que dès le début de l'intoxication les mouvements choréiques avaient complètement disparu.

### Observation VIII

(Publiée en 1904 par Langmead)

Une petite fille de quatre ans avait une chorée en évolution depuis un mois et de simples douleurs de croissance.

Elle reçut d'abord quinze gouttes de liqueur arsenicale, trois fois par jour. Au bout de trois jours, apparurent des vomissements qui firent supprimer ce traitement et donner du salicylate de soude toutes les quatre heures, à la dose de 3 g. les trois premiers jours, puis de 4,50 g. Le sixième jour du traitement salicylé, la malade vomit deux fois et présenta de l'agitation. Dans la nuit, elle vomit encore à deux reprises et se mit à délirer. Le septième jour, au matin, elle était dyspnéique et le salicylate fut supprimé. Dans la journée, elle devint peu à peu inconsciente, avec une soif d'air très importante et une haleine d'odeur douceâtre. Les urines ne contenaient que des traces d'albumine, pas de sucre. L'acétone n'y a pas été recherchée. Le traitement consista en 4 g. d'huile de ricin pour lutter contre la constipation tenace, associés à une réhydratation rectale au sérum salé. Elle reçut, de plus, 0,75 g. de bicarbonate de soude par la bouche. A la fin de la soirée, la température était de 38°8, l'enfant vomissait encore. On essaya, sans succès, des inhalations d'oxygène.

L'état s'aggravant, une saignée de 350 $cm^3$ fut alors pratiquée et aussitôt après, la petite malade reçut près d'un litre de sérum bicarbonaté intraveineux, contenant 8,60 g. de bicarbonate de soude. Au milieu de la nuit, la température atteignait 40°5, et l'enfant mourait. L'autopsie ne put pas être pratiquée.

### Observation IX

(Publiée en 1905 par Langmead)

Il s'agissait d'une fillette de sept ans qui avait déjà eu un premier traitement pour un rhumatisme articulaire associé à une maladie mitrale. Un nouveau traitement salicylé avait été institué, à cause d'une poussée évolutive avec température à 39°3, aux doses réfractées d'heure en heure de 12 g. de salicylate de soude et 24 g. de bicarbonate de soude. A la fin de la première journée, l'enfant présentait une odeur acétonique de l'haleine et des corps cétoniques dans les urines. Elle vomissait deux fois dans la soirée. Le traitement fut cependant continué aux mêmes doses. Le lendemain matin, la fillette présentait de la torpeur, une respiration ample et bruyante, une forte odeur acétonique de l'haleine. Les urines étaient encore plus riches en acétone que la veille. Le salicylate de soude fut alors supprimé et l'enfant reçut seulement 2,15 g. de bicarbonate de soude toutes les deux heures. Le retour à la lucidité se fit progressivement, les urines devinrent alcalines et l'acétone en avait disparu au bout de quarante-huit heures.

### Observation X

(Publiée en 1906 par Langmead)

Il s'agit d'une petite fille de huit ans, traitée pour une chorée avec des solutions arsenicales et qui, devant la persistance de l'affection, fut mise au traitement salicylé. Les doses étaient de 4 g. par vingt-quatre heures, en prise toutes les six heures, sans association de bicarbonate. Le huitième jour, la dose fut portée à 8 grammes. Dans la nuit, l'enfant vomit deux fois, et le lendemain trois fois. Elle était alors plongée dans une vague torpeur, les yeux brillants, les joues rouges, la respiration un peu ample et bruyante, avec odeur acétonique de l'haleine, se plaignant de céphalée et se montrant irritable lorsqu'on la questionnait. Les urines contenaient beaucoup de corps cétoniques. On arrêta le salicylate de soude, sans cependant donner de bicarbonate de soude. Le lendemain, les symptômes étaient aggravés, la respiration était plus ample et la

torpeur plus profonde, les vomissements fréquents. En vingt-quatre heures, elle reçut alors 9 g. de bicarbonate de soude. Le jour suivant, les symptômes étant peu modifiés, l'enfant reçut du bicarbonate de soude toutes les six heures. A la fin de la journée, elle ne vomissait plus, était davantage présente et, le lendemain, elle était guérie. Les urines, à ce moment là seulement, ne contenaient plus d'acétone.

### Observation XI

(Publiée en 1906 par Langmead)

Le garçon de dix ans dont il s'agit présentait une amygdalite et une endocardite. En conséquence, il reçut 3 g. de salicylate de soude par vingt-quatre heures, en doses réfractées toutes les quatre heures, sans adjonction d'alcalins.

Dans le courant de la troisième journée, les urines donnaient la réaction de l'acétone. Le quatrième jour, le malade était assoupi et difficile à tirer de sa torpeur; la respiration était ample et rapide, l'haleine et les urines présentaient une odeur acétonique nette. L'enfant se plaignait d'une soif intense. On trouvait beaucoup d'acétone dans les urines. On arrêta alors la prise de salicylate de soude et l'enfant reçut 2 g. de bicarbonate de soude toutes les quatre heures. En vingt heures, les urines étaient devenues neutres et l'acétone avait disparu. Dans le même temps, la guérison clinique était obtenue.

### Observation XII

(Rapportée par Herrera Ramos en 1937)

M...-R... est un homme âgé de vingt-cinq ans qui fait depuis six jours sa première crise de R. A. A.

A l'examen, on lui trouve une myocardite et un souffle d'insuffisance mitrale. La tension artérielle est de 12 - 7. L'urée sanguine à 0,40 g.; les urines sont normales. Il est mis en traitement à raison de 1 g. de salicylate de soude intraveineux associé à 15 g. *per os*, par jour. Au vingtième jour de ce traitement, il se plaint de malaises, de bourdonnements d'oreilles, de surdité. Cet état va en s'aggravant, et le vingt-quatrième

jour apparaissent quelques vomissements, une somnolence légère, une asthénie marquée, une dyspnée très spéciale avec respiration ample, profonde, suspirieuse, bref un rythme de Kussmaul. L'examen ne montre qu'une mydriase importante, mais dans les urines, on trouve une forte quantité d'acétone, il n'y a ni sucre ni albumine. Le culot de centrifugation est normal. Dans le sang, la réserve alcaline est à 45 p. 100.

Le traitement va consister à arrêter le salicylate de soude et à injecter 10 unités d'insuline, deux fois par jour, associée chaque fois à 30 g. de glucose pris par la bouche. Tous les phénomènes toxiques régressent en quarante-huit heures. Au bout de six jours, on supprime ce traitement et le malade reprend à nouveau 15 g. de salicylate de soude et 1 g. en injection intraveineuse, ceci jusqu'à un dose totale de 800 g. de salicylate de soude. Il le supporte parfaitement bien et il ne subsiste qu'une maladie mitrale comme séquelle.

### Observation XIII

(Rapportée par H. Ramos en 1937)

O... (P.), jeune homme de seize ans, faisait sa troisième crise de R. A. A., mais n'avait encore jamais eu de traitement salicylé. Elle débuta par un syndrome d'angine de poitrine avec médiastinite. Pendant cinq jours, il prit 3 g. de salicylate de soude associé à de la digitaline. Comme il n'y avait aucune amélioration, le malade fut hospitalisé et on lui trouva les signes cliniques et radiologiques d'une pancardite rhumatismale avec participation médiastinale. Le foie, gros et douloureux, débordait le rebord costal de deux travers de doigt. L'urée sanguine était alors à 0,50 g. et les chlorures plasmatiques à 3,55 g. p. 100. Dans les urines, on trouvait 0,20 g. d'albumine. Aussi le traitement consista en de fortes doses de salicylate de soude. Les deux premiers jours, il en prit en effet 8 g. *per os*, 1 g. intraveineux et deux lavements de 5 g. Les jours suivants, 8 g. *per os* et 2 g. intraveineux. En même temps, il prenait de la digitaline. On observe une amélioration rapide. Mais, au bout de six jours, le malade devient faible, asthénique, légèrement somnolent, avec une forte anorexie, des nausées, deux vomissements en vingt-quatre heures. Le septième jour, il

présente une somnolence invincible, une indifférence marquée pour son entourage, une respiration profonde du type de Kussmaul. L'asthénie était encore plus marquée, les nausées et les vomissements fréquents. L'examen montrait une certaine déshydratation. La langue était sèche, les pupilles en mydriase avec une nette parésie du réflexe photo-moteur. Dans le sang, la réserve alcaline était à 31 p. 100, la glycémie à 1,35 g. et l'urée à 0,35 g. Dans les urines, on trouvait de fortes quantités d'acétone et d'acide diacétique. Il n'y avait ni sucre, ni albumine, ni sels ou pigments biliaires. La formule sanguine était normale. Le traitement consista en injection sous-cutanée de 20 unités d'insuline, deux fois par jour, associée à 60 g. de glucose. Mais on continua le salicylate à la même dose de 10 g. par jour. Au bout de vingt-quatre heures, le malade allait mieux, la somnolence, l'asthénie avaient presque disparu. Le rythme respiratoire était normal. Il n'y avait eu qu'un seul vomissement. La mydriase et la parésie du réflexe photomoteur persistaient. La réserve alcaline était à 62 p. 100, les urines normales, sans acétone. A la fin du troisième jour d'insulino-glycothérapie, le malade était tout à fait bien, on continua donc pendant encore quinze jours, puis le salicylate fut donné seul aux doses moyennes de 5 g. *per os*. Il n'y eut aucun accident d'intolérance, malgré une dose totale de 1,300 kg. de salicylate de soude absorbée en trois mois.

### Observation XIV

(Rapportée par H. Ramos en 1937)

C'est un jeune homme de vingt-deux ans qui fait, depuis dix jours, sa première crise de R. A. A. Il n'a eu qu'un traitement insuffisant de 3 g. par jour par voie buccale. Il présente une endomyocardite. L'urée sanguine est à 0,16 g. et, dans les urines, il n'y a pas d'éléments anormaux.

Le traitement consiste en prise de 7 g. de salicylate *per os*, en injection intraveineuse de 1 g. et en deux lavements de 5 g., soit en tout 18 g. par jour. Au vingtième jour, le malade présente des bourdonnements d'oreille, une légère somnolence avec une ébauche de dyspnée, des nausées et des vomissements. Il existe une mydriase très nette. L'examen des urines a été

seul pratiqué. Il montre une forte quantité d'acétone, l'absence de sucre et d'albumine. Le traitement va consister en injection de 10 unités d'insuline associée à 30 g. de glucose *per os*, deux fois par jour. La guérison clinique s'obtient en vingt-quatre heures. L'acétonurie disparaît en trente-six heures. Le malade avait donc toujours continué à prendre sa dose de 3 g. de salicylate de soude par jour. Cette dose fut maintenue pendant trois mois et bien supportée. Mais cependant, des accidents de cétosurie se produisaient chaque fois que l'on essayait d'arrêter l'insulino-glycothérapie.

### Observation XV

(Rapportée par H. Ramos en 1937)

L'observation est celle d'un homme de vingt-sept ans qui présente une polyarthrite rhumatismale en évolution depuis un mois. Il existe une maladie mitrale et une cortico-pleurite de la base gauche. Il entre à l'hôpital n'ayant encore pris aucune médication. L'urée sanguine est à 0,25 g. Les urines sont normales. La réserve alcaline est à 64 p. 100.

Le traitement consiste en association à doses égales de salicylate de soude et de bicarbonate de soude, soit 8 g. *per os*, 1 g. intraveineux et deux lavements de 5 g. Devant l'apparition d'une péricardite on doit, le quatrième jour, augmenter ces doses et donner 10 g. *per os*, 2 g. intraveineux et un lavement de 10 g., soit en tout 22 g. de salicylate de soude et autant de bicarbonate de soude. Ce traitement amène une apyrexie complète, et le neuvième jour l'état est satisfaisant. Tous les troubles fonctionnels avaient disparu lorsque, le seizième jour, on remarque une dyspnée inspiratoire légère, sans polypnée. Le malade paraît inquiet, agité, en proie à des nausées. Le jour suivant, la respiration est ample et profonde, au rythme de 15 à la minute. L'agitation a disparu, mais le malade est asthénique, indifférent. Les nausées sont incessantes. Le pouls est à 94; la température à 36°8. Le lendemain, dix-neuvième jour, cet état est encore plus marqué. La respiration est du type Kussmaul, la somnolence est complète ainsi que l'anorexie, les nausées continuelles.

L'examen montre une mydriase. La réserve alcaline est

à 53 p. 100, l'urée sanguine à 0,26 g. et, dans les urines, on trouve en abondance de l'acétone et de l'acide diacétique. Le traitement salicylé est continué, mais on donne 20 unités d'insuline avec 60 g. de glucose, par jour. En vingt-quatre heures, on voit disparaître tous les phénomènes toxiques et l'acétonurie. L'insuline est ainsi continuée dix jours, puis on donne seulement le salicylate de soude et le bicarbonate de soude. Les symptômes toxiques réapparaissent trois jours après, aussi le traitement insulinique est repris jusqu'au moment où la dose journalière de salicylate est descendue à 5 g. En trois mois de traitement, un malade de 42 kilogrammes a ainsi pu recevoir 715 g. de salicylate de soude. Il persiste une maladie mitrale malgré une dose moyenne de 0,17 g. par kilogramme.

### Observation XVI

(Rapportée par H. Ramos en 1937)

Cet homme de vingt-quatre ans, de race noire, est atteint depuis un an d'un R. A. A. qui a évolué par poussées successives. N'ayant eu que des traitements très insuffisants, il a présenté à plusieurs reprises de la dyspnée d'effort par myocardite. L'épisode qui l'amène à l'hôpital débute par une fièvre élevée avec hémorragie intestinale et rénale. Le foie, gros et douloureux, déborde le rebord costal de trois travers de doigt; la rate est palpable ainsi que les deux reins qui sont ptosés. Au cœur, il existe un double souffle de la pointe. L'urée sanguine est à 0,25 g. Dans les urines, il y a 1,50 g. d'albumine, mais ni glucose, ni acétone. Le traitement consiste en 2 g. de salicylate de soude intraveineux associé à 1 g. d'urotropine intraveineuse et à 6 g. de salicylate *per os*. De plus, il reçoit des hémostatiques et de la digitaline, ainsi qu'une petite transfusion de 50 $cm^3$. A partir du deuxième jour, une intolérance gastrique totale doit faire abandonner la voie buccale pour les prises de salicylate. Le malade reçoit alors trois lavements contenant 5 g. de salicylate de soude et de bicarbonate de soude associés à 2 g. de salicylate de soude intraveineux. L'azotémie, le quatrième jour, est de 0,30 g. Un frottement péricardique disparaît avec ces hautes doses. Au septième jour, le malade paraît agité, remuant, parlant beaucoup. Il

présente quelques nausées, mais surtout attire l'attention par la profondeur de sa respiration, mais sans polypnée. Le huitième jour, l'agitation persiste et le malade se plaint de bourdonnements d'oreilles. La dyspnée a pris le type de Kussmaul. La diurèse n'est plus que d'un litre par vingt-quatre heures. Dans les urines, on trouve 0,60 g. d'albumine, mais il n'y a ni sucre, ni acétone. Dans le sang, l'urée est à 0,28 g.; la réserve alcaline à 43 p. 100. On prescrit 10 unités d'insuline, deux fois par jour, associée à 60 g. de glucose. Au bout de quarante-huit heures, le tableau clinique de l'état d'acidose ne s'est pas modifié. Ce malade présente toujours la soif d'air et l'agitation.

Les urines ne contiennent toujours pas de corps cétoniques. On augmente la quantité d'insuline qui est portée à 15 unités deux fois par jour, le salicylate de soude étant toujours donné à la dose de 17 g. En quarante-huit heures, on obtient alors la guérison clinique et humorale. L'urée sanguine est à 0,26; la réserve alcaline à 62 p. 100. Les urines normales. Pendant soixante jours, le malade va ainsi recevoir 17 g. de salicylate de soude et de bicarbonate de soude associés à l'insuline. A ce moment, on ramène la dose à 10 g. rectal et 1 g. intraveineux, et l'on pense pouvoir supprimer l'insuline; mais, trois jours après, on voit réapparaître la dyspnée et l'agitation, et on doit reprendre l'insuline. Au soixante-quinzième jour, avec seulement 6 g. de salicylate de soude par jour, on peut alors l'arrêter sans accidents pendant deux mois. Le malade a ainsi reçu, en quatre mois, 1,500 kg. de salicylate de soude.

### Observation XVII

(Rapportée par H. Ramos en 1937)

Ce malade de quatorze ans fait une maladie de Bouillaud à forme viscérale. Elle débute par une pneumopathie aiguë qui évolue en trois semaines vers la guérison. Dès les premiers jours, les bruits du cœur sont lointains. Une asystolie aiguë ne tarde pas à s'installer avec dyspnée de décubitus, gros foie douloureux qui dépasse de quatre travers de doigt le rebord costal, et œdème malléolaire.

Au cœur, on trouve une atteinte de l'endocarde et un bruit de galop. Au quarante-cinquième jour de sa maladie, cet enfant

est mis au traitement salicylé, à savoir : 12 g. *per os* et 1 g. intraveineux avec, en plus, deux lavements de 3 g., soit en tout 19 g. par jour. Les urines ne contiennent pas d'éléments anormaux. L'urée sanguine est à 0,20 g.; la réserve alcaline est à 60 p. 100. En quatre jours, on voit la dyspnée diminuer, la crise urinaire se produit et le malade va beaucoup mieux.

Mais le cinquième jour, au matin, il est inquiet, parle beaucoup. Les yeux sont brillants, la respiration lente et profonde, au rythme de 15 à la minute. Le sixième jour, l'enfant est somnolent et indifférent; la respiration est plus profonde, au même rythme. Elle réalise ainsi une dyspnée acidosique de Kussmaul. La mydriase est marquée. L'enfant a un vomissement. Le foie augmente à nouveau de volume et redevient douloureux. La diurèse diminue de moitié. Dans le sang, la réserve alcaline est à 47 p. 100 et, dans les urines, on trouve une forte quantité d'acétone. On continue cependant le traitement salicylé, mais l'enfant va recevoir, deux fois par jour, 10 unités d'insuline associées à 30 g. de glucose. Au bout de vingt-quatre heures, la somnolence et la dyspnée ont disparu. L'urée sanguine est à 0,28 g. L'urine contient encore de l'acétone. Au bout de quarante-huit heures, l'enfant va bien, l'acétonurie a disparu. Le quatrième jour, la réserve alcaline est à 58 p. 100. Il n'y a toujours pas d'acétonurie. Le traitement salicylé est ainsi continué sous le couvert de l'insulino-glycothérapie, pendant deux mois. A ce moment, tout en continuant le salicylate, on arrête l'insuline et le sucre. Dès le lendemain, l'enfant est agité, a de la dyspnée et deux nausées. Aussi on doit, pendant un mois, reprendre l'insuline aux mêmes doses. Un nouvel arrêt ramène immédiatement l'agitation, l'anxiété et la dyspnée inspiratoire. On doit donc continuer l'insulino-glycothérapie jusqu'à la fin du traitement salicylé qui va durer cinq mois.

### Observation XVIII

(Rapportée par H. Ramos en 1937)

Un jeune garçon de quatorze ans, sans aucun antécédent pathologique, présente une asystolie aiguë fébrile avec dyspnée et œdèmes des membres inférieurs. Puis il fait un syndrome

angineux avec des symptômes de médiastinite. Il n'y a aucune arthralgie, mais on trouve à l'examen un souffle systolique de la pointe. Le foie déborde de cinq travers de doigt le rebord costal. On porte le diagnostic de R. A. A. et le traitement va consister en prise, à doses égales, de salicylate de soude et de bicarbonate de soude, soit 8 g. *per os*, trois lavements de 3 g. et 2 g. intraveineux, en tout 19 g. par jour. Pendant les quatre premiers jours, on voit, sous l'influence d'une cure digitalique associée, que la pancardite régresse, que les œdèmes et la dyspnée diminuent. La température revient à la normale. Au cinquième jour, le malade a une insomnie totale, il devient agité, parle beaucoup. La respiration est ample et profonde. Le lendemain, l'agitation a disparu; le malade est inquiet, avec une respiration de Kussmaul, à 16 à la minute. Il est un peu somnolent, anorexique, présente une nausée. L'examen montre en plus d'une mydriase, que le foie est de nouveau augmenté de volume et douloureux à la palpation.

Le lendemain, la respiration est tout à fait acidosique; l'enfant est somnolent, a un vomissement. La mydriase est encore plus accusée. Dans le sang, la réserve alcaline est à 35 p. 100. Dans les urines, on trouve de l'albumine, de l'acétone. On continue le salicylate de soude associé au bicarbonate de soude, à la même dose, mais sous le couvert de 10 unités d'insuline et de 30 g. de glucose, deux fois par jour. En vingt-quatre heures, cliniquement, tous les troubles ont disparu. Il persiste des traces d'acétone dans les urines qui, le lendemain, sont normales. Le quatrième jour, la réserve alcaline est à 52 p. 100. Le foie déborde d'un travers de doigt. Le traitement est ainsi poursuivi jusqu'à ce que l'enfant absorbe 1,800 kg. de salicylate de soude en quatre mois. La guérison est obtenue sans aucune séquelle cardiaque.

### Observation XIX

(Rapportée par H. Ramos en 1937)

Un jeune italien de quatorze ans, présente un R. A. A. avec endomyocardite. La maladie évolue depuis six jours lorsqu'il entre à l'hôpital. L'examen des urines y montre 0,45 g. d'albumine, absence de sucre et d'acétone. L'urée sanguine est à

0,20 g. La formule sanguine normale. Le traitement va consister en prise, à doses égales, de salicylate de soude et de bicarbonate de soude, soit 8 g. *per os,* trois lavements de 3 g. et 2 g. de salicylate intraveineux. En tout, 19 g. de salicylate par jour.

Malgré ce traitement, apparaît un frottement péricardique. Le troisième jour, l'enfant se plaint de bourdonnements d'oreilles. Le cinquième jour, les bourdonnements d'oreilles augmentent, l'enfant est inquiet, présente une légère dyspnée inspiratoire, sans polypnée. Cet état augmente encore le lendemain et, au septième jour, la respiration se fait selon un rythme de Kussmaul. L'enfant est somnolent, avec une légère mydriase.

Dans les urines, on trouve 0,25 g. d'albumine. Il n'y a pas de corps cétoniques. La glycémie est à 0,52 g. et la réserve alcaline est à 45 p. 100. Tout en continuant le salicylate de soude aux mêmes doses, le malade reçoit en plus, chaque jour, 20 unités d'insuline associées à 60 g. de glucose. En vingt-quatre heures, la dyspnée, la somnolence ont disparu. Il n'y a plus de mydriase. En six mois, le malade a pris 2 kilogrammes de salicylate de soude associés à l'insuline-glucose. Il n'en garde pas moins, comme séquelle, un rétrécissement mitral.

### Observation XX

(Rapportée par H. Ramos en 1937)

Le jeune L... (L.), âgé de quinze ans, présente un R. A. A. qui évolue depuis cinq mois. Lorsqu'il entre à l'hôpital, il est en pleine poussée évolutive, avec une lésion d'endocardite.

L'examen des urines n'y montre pas d'éléments anormaux. L'urée sanguine est à 0,30 g. Il est mis au traitement, à doses égales, de salicylate de soude et de bicarbonate de soude, 9 g. *per os,* 6 g. en lavements et 1 g. intraveineux, soit 16 g. par jour. En quarante-huit heures, se produisent la chute de la température et la disparition des arthralgies. Le troisième jour, l'enfant est agité, a un vomissement, mais sans brûlures gastriques. Le lendemain, il a deux vomissements et se plaint de bourdonnements d'oreilles. La respiration est plus ample et plus profonde que de coutume. Le foie est douloureux, palpable sur un travers de doigt.

A la fin de la journée, le malade à deux vomissements. Le

cinquième jour, la respiration est ample et suspirieuse. L'enfant est asthénique, somnolent, se plaignant de céphalées et de bourdonnements d'oreilles. Il n'y a pas de mydriase. Dans les urines, on trouve beaucoup d'acétone. La réserve alcaline est à 49 p. 100 dans le sang; l'urée à 0,50 g.; la glycémie à 0,70 g. Les mêmes doses de salicylate de soude sont maintenues, mais le malade reçoit en plus 20 unités d'insuline et 60 g. de glucose. Au bout de vingt-quatre heures, la situation est transformée. Le jeune garçon n'a plus de dyspnée; l'acétonurie a disparu. L'urée sanguine est à 0,25; la réserve alcaline est à 52 p. 100. Le traitement est ainsi continué pendant sept mois au cours desquels le malade prendra 2,400 kg. de salicylate de soude.

### Observation XXI

(Rapportée par H. Ramos en 1937)

Un homme de trente et un ans est soigné pour douleurs articulaires des deux hanches, avec température à 39°. Au cœur, on trouve un souffle systolique. Les urines sont normales. L'urée sanguine est à 0,40. On porte le diagnostic de R. A. A. et le traitement va alors consister en prises, à doses égales, de salicylate de soude et de bicarbonate de soude, 8 g. *per os,* deux lavements de 5 g. et 2 g. intraveineux, soit 20 g. par jour.

Il se produit ainsi une amélioration rapide des phénomènes infectieux locaux et généraux. Mais au huitième jour, apparaissent des céphalées, le malade est inquiet, angoissé. La respiration est plus profonde que normalement. Cet état persiste pendant plusieurs jours. La glycémie est à 0,70 g.; la réserve alcaline est à 48 p. 100. Les urines sont normales.

Le dix-septième jour, la respiration est vraiment à type de Kussmaul, il y a une légère somnolence et un vomissement. La réserve alcaline est à 38 p. 100. Il n'y a pas de cétosurie. Le traitement salicylé étant toujours poursuivi aux mêmes doses, on lui adjoint, deux fois par jour, une injection de 10 unités d'insuline associées à 30 g. de glucose. En vingt-quatre heures, tous les accidents cliniques disparaissent. Trois jours après, la réserve alcaline est à 50 p. 100. Le traitement peut ainsi être continué pendant trois mois avec une dose moyenne de 400 g. de salicylate de soude par mois.

### Observation XXII

(Rapportée par Finkelsténe, thèse, Paris, 1934, p. 14)

M^lle M... (Marguerite), dix neuf ans.

Pendant quinze jours, évolue un embarras gastrique fébrile, constitué par une fièvre irrégulière, une grande asthénie, des troubles digestifs avec vomissements. Puis apparaissent des arthropathies fluxionnaires qui font porter le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu. Le traitement suivant est institué : 2 g. de salicylate de soude intraveineux et, par la bouche, 8 g. de salicylate de soude et 8 g. de bicarbonate de soude. L'action est très nette sur les douleurs articulaires et la courbe thermique. Mais, les jours suivants, on voit cependant se constituer une double lésion mitrale. Le sixième jour, quelques brûlures gastriques, quelques nausées font abandonner la voie buccale et la malade ne reçoit plus que 8 g. de salicylate de soude intrarectal, sans bicarbonate. Le dixième jour, on supprime le salicylate de soude intraveineux, mais on porte à 12 g. la dose intrarectale. Tous les troubles digestifs ont disparu dès le jour où le salicylate de soude n'a plus été pris par la bouche.

Mais le quinzième jour du traitement, la malade est obnubilée, somnolente, semi-comateuse; ses lèvres sont fuligineuses. Quelques vomissements aqueux, puis bilieux se produisent; une diarrhée abondante apparaît. Surtout, il existe une dyspnée *sine materia* d'un type très spécial, la respiration est ample et profonde, mais sans accélération du rythme. L'haleine a nettement une odeur chloroformique. Et cependant la température est restée normale, et il n'y a pas de modification des lésions cardiaques. Cet ensemble faisant penser à un état d'acidose, on recherche aussitôt les corps cétoniques que l'on trouve en abondance dans les urines. L'auteur conclut qu'il s'agit d'une acido-cétose et il arrête le salicylate de soude. Divers examens sont pratiqués. Dans les urines, le pH est à 4,5 et reste à ce taux après prise buccale de 4 g. de bicarbonate de soude. Le taux de l'ammoniaque urinaire est nettement augmenté.

Dans le sang, où l'on dose 300 mg. de salicylate de soude par litre de sérum, la réserve alcaline est à 25 p. 100 et le rapport

chloré érythro-plasmatique est normal : $\frac{\text{Cl G.}}{\text{Cl P.}} = \frac{1{,}69}{3{,}42} = 0{,}49.$

Le lendemain, l'état de la malade semble toujours des plus alarmant. L'état de semi-coma, la respiration ample et profonde persistent. Les urines sont toujours riches en corps cétoniques, restant très acides, même après prise de bicarbonate de soude, dont elle reçoit environ 10 g. dans la journée.

Le jour suivant, elle commence à sortir de sa torpeur, la dyspnée est atténuée. Dans le sang, le taux du salicylate de soude est de 150 mg. par litre. La réserve alcaline est remontée à 41 p. 100. Le rapport chloré s'abaisse : $\frac{\text{Cl G.}}{\text{Cl P.}} = \frac{1{,}49}{3{,}42} = 0{,}435.$

L'azotémie est de 0,50 g. Les urines sont rares, elles sont cependant moins riches en corps cétoniques. La médication bicarbonatée est poursuivie : 4 g. par voie buccale et 6 g. intrarectal dilués dans un litre de sérum glucosé. Le cinquième jour de l'intoxication, la réserve alcaline est à 63 p. 100. Le rapport chloré s'abaisse encore : $\frac{\text{Cl G.}}{\text{Cl P.}} = \frac{1{,}35}{3{,}42} = 0{,}40.$ Dans les urines, le pH est à 6,2; il n'y a pas de corps cétoniques. Mais en même temps que le salicylate de soude disparaît de l'organisme, on voit la fièvre reprendre. Aussi, quelques jours après, on est obligé de pratiquer l'injection intraveineuse quotidienne de 2 g. de salicylate de soude. Elle est parfaitement bien supportée et la fièvre tombe au bout de trois jours. Un mois plus tard, la malade quitte le service, gardant comme séquelle une maladie mitrale.

### Observation XXIII

(Paisseau, Friedman et Vaille, rapportée par Hamovici, thèse, Paris, 1935, p. 12)

Une petite fille de dix ans avait fait, en septembre 1933, une crise de rhumatisme articulaire aigu fébrile, généralisé, d'une durée d'un mois. Au début de novembre, elle avait fait une chorée traitée par la liqueur de Boudin. Au début de décembre, elle est mise au traitement salicylé pour une endocardite rhumatismale évolutive avec fièvre à 38°. Le foie semblait

normal; les urines ne contenaient ni sucre, ni albumine. Chaque jour l'enfant prenait en potion 10 g. de salicylate de soude et 20 g. de bicarbonate de soude. Au bout de deux jours, de petits signes d'intolérance digestive font supprimer la potion et l'enfant reçoit, par jour, 2 g. de salicylate de soude intraveineux et 5 g. intrarectal associés à 10 g. de bicarbonate de soude. L'enfant est maintenue au régime lacté. Les vomissements se font plus rares. Il n'existe ni constipation, ni oligurie, ni albuminurie.

Au cinquième jour de ce nouveau traitement, la malade présente des troubles du caractère, de l'agitation entrecoupée de périodes d'indifférence. Le sixième jour, les périodes d'agitation sont suivies de prostration et de somnolence; les vomissements deviennent fréquents et une dyspnée de Kussmaul apparaît. L'haleine a une odeur chloroformique. L'enfant a une selle diarrhéique. Les examens d'urine montrent un pH à 4,5 et des corps cétoniques en abondance.

Dans le sang, la réserve alcaline est abaissée à 9 p. 100. L'urée est à 1,28 g.; la glycémie à 1,68 g. et le rapport chloré-érythroplasmatique est abaissé à 0,43. Aussi, on arrête immédiatement le salicylate de soude et l'enfant reçoit 54 g. de bicarbonate de soude en combinant la voie parentérale et la voie buccale. On injecte 10 unités d'insuline sous la peau.

Le lendemain, on constate une nette amélioration clinique. Les urines sont rares (300 $cm^3$ en vingt-quatre heures), très acides, riches en corps cétoniques. On y trouve 20 g. d'urée par litre. Le coefficient de Maillard est élevé à 0,13, et il y existe une ammoniurie importante à 1,81 g. Dans le sang, la réserve alcaline est à 32 p. 100; l'urée à 0,99 g. et la glycémie à 1,41 g.

Le jour suivant, l'amélioration clinique se poursuit. Les urines sont albumineuses, avec de nombreux cylindres granuleux. En plus du bicarbonate de soude, la malade reçoit 10 unités d'insuline et 250 $cm^3$ de sérum glucosé isotonique, en injection sous-cutanée. Ce même jour, quatrième depuis le début des accidents, pendant la matinée, apparaît un exanthème sur le menton, le cou et le thorax, et un fin piqueté purpurique axillaire. A la fin de la soirée, alors que tout semblait aller bien, brusquement l'enfant a quelques mouve-

ments convulsifs, entre dans le coma et meurt peu après.

Le compte rendu de l'autopsie indique que le cœur, en plus d'un épanchement séro-hémorragique du péricarde, présentait des lésions discrètes d'endocardite mitrale. Aux poumons, on notait une congestion intense des deux bases pulmonaires, prenant une teinte presque noirâtre.

Le foie était de volume normal. Extérieurement, il présentait sur sa face supérieure quelques plaques jaunâtres. A la coupe, il avait partout un aspect pâle et graisseux. Les reins sont de volume et de consistance normaux. La capsule n'est pas adhérente. Il y a un piqueté hémorragique à la surface des deux reins qui, à la coupe, ont une teinte cyanotique diffuse.

La rate et les capsules surrénales sont normales. Le cerveau est congestif, les veines un peu dilatées, les plexus choroïdes sont hémorragiques.

L'examen anatomo-pathologique est plus suggestif. Le foie est le siège d'une dégénérescence graisseuse intense qui atteint la totalité du lobule, mais cependant elle prédomine nettement dans la zone périphérique, réserve faite d'une mince bordure au contact de l'espace porte où les cellules sont relativement conservées. Le tissu conjonctif des espaces portes est un peu plus développé qu'à l'état normal, sans qu'on puisse parler de cirrhose. Dans la zone centrale du lobule, les capillaires sont très congestifs. En résumé, le foie présente une dégénérescence graisseuse considérable.

Le rein présente surtout des lésions d'ordre congestif. Les glomérules sont intacts, mais le bouquet vasculaire est très congestionné avec, quelquefois, raptus hémorragiques. Les tubes du rein ne présentent aucune lésion, n'ayant pratiquement pas de cylindres dans leurs lumières. Il n'y a pas d'infiltration interstitielle. En résumé, les reins présentent des lésions congestives très nettes, sans trace de processus néphritique récent ou ancien.

La surrénale et la rate sont de structure normale.

Le poumon apparaît avec des capillaires très congestionnés; on note en outre, sur certaines plages, une imbibition œdémateuse qui remplit les alvéoles.

Le cœur est tout à fait normal, en particulier on n'y trouve pas de nodules d'Aschoff.

### Observation XXIV

(M. Labbe et Boulin, présentée à la Soc. Méd. Hôp. Paris, le 12 juillet 1935)

Il s'agit d'une femme de vingt-cinq ans, traitée pour rhumatisme articulaire aigu par le salicylate de soude, en prise buccale, à la dose de 12 g. par jour sans adjonction de bicarbonate de soude. Dès les premiers jours, elle s'était plainte de bourdonnements d'oreilles et de nausées. Mais le quinzième jour, après une courte phase d'agitation et de délire, elle devient brusquement comateuse et est amenée à l'hôpital. On y constate un coma d'allure toxique, sans signe de localisation, remarquable par la dyspnée. Les mouvements respiratoires y sont amples, profonds, bruyants, au rythme de 22 à la minute. La température s'est élevée depuis le début des accidents. Le reste de l'examen clinique est négatif. Dans les urines, il n'y a pas de glucose, mais beaucoup d'albumine. La réaction de Legal est très légèrement positive. Le sang a un pH à 7,20; une réserve alcaline à 18 p. 100. La glycémie est à 1,67 g. La malade reçoit 50 g. de bicarbonate de soude par voie parentérale et en lavement.

Le lendemain, le coma et la dyspnée persistent. La température atteint son maximum, 41°7, mais la réaction de Legal est négative. Le pH du sang est à 7,60; la réserve alcaline à 43 p. 100; la glycémie à 1 g., mais il y a une azotémie à 1,25 g. Le rapport chloré érythro-plasmatique est à 0,50. Une dose de 100 g. de bicarbonate de soude sera donnée dans les vingt-quatre heures.

Pendant la nuit, la malade sort de son coma et, au matin, la dyspnée a disparu. La température est redevenue normale. Le pH du sang est à 7,50; la réserve alcaline à 67 p. 100; la glycémie à 0,90 et l'azotémie à 0,64. Les urines ne contiennent ni albumine, ni acétone, mais beaucoup d'urobiline.

Les jours suivants, l'amélioration clinique est rapide et, huit jours après, la malade quitte l'hôpital. A ce moment, divers examens sont pratiqués : épreuve d'hyperglycémie provoquée; flèche hyperglycémique, 0,46; aire de réaction, 0,23.

### Observation XXV

(Rathery et Pautrat, présentée à la Soc. Méd. Hôp. Paris, le 19 juin 1936)

Il s'agissait d'une femme de vingt et un ans qui présentait un rhumatisme articulaire aigu typique avec lésion mitrale, séquelle de crises antérieures. Cette femme était, depuis longtemps, soignée pour diabète; aussi, l'examen immédiat des urines montra la présence de sucre. Mais la réaction de Legal était à peine positive et la réaction de Gerhard était négative. Elle ne reçut que 4 g. de Salophène (contenant 50 p. 100 d'acide salicylique) associés à 4 g. de bicarbonate de soude, et on pratiqua des enveloppements des articulations au salicylate de méthyle.

Le lendemain matin, l'abattement était intense, le coma semblait imminent. Il existait une dyspnée de Kussmaul à 40 respirations à la minute, de la cyanose des pommettes, de l'hypotonie des globes oculaires. Le pouls était très rapide et mal frappé. L'examen des urines y montrait l'absence de salicylate de soude et d'acide diacétique à la réaction au perchlorure de fer, mais on y dosait 1,54 g. d'acétone, 10 g. d'acide $\beta$-oxybutyrique et 33 g. de glucose par litre. Dans le sang, la réserve alcaline était à 7 p. 100; l'urée restait à 0,25 g., mais deux glycémies montraient, à 8 heures du matin, 3,72 g. et à 14 heures, 5,24 g. On dosait 372 mg. d'acétone et 1.035 mg. d'acide $\beta$-oxybutyrique par litre de sang. Le rapport chloré érythroplasmatique était : $\frac{\text{Cl G.}}{\text{Cl P.}} = \frac{2{,}26}{3{,}73} = 0{,}60$. Le pH sanguin, en fin de journée, était de 7,26, mais l'amélioration s'était déjà produite à ce moment là. En effet, dès le matin, on avait supprimé le Salophène et la malade avait reçu 120 unités d'insuline intraveineuses et 780 unités intramusculaires. Avec, en plus du sucre, du bicarbonate de soude et des toni-cardiaques.

Dès le soir, la réserve alcaline était notablement remontée, et le sucre et l'acétone avaient disparu des urines.

Le lendemain matin, toute menace de coma était définitivement écartée, mais les arthralgies réapparaissaient. Aussi, deux jours après, on prescrivait 2 g. de salicylate de soude

associés à 4 g. de bicarbonate de soude, mais en même temps le traitement insulinique fut continué. Ce traitement put être maintenu pendant un mois sans accident, la réserve alcaline restant toujours normale.

*Remarque.* — Nous faisons personnellement toutes réserves sur l'origine salicylée de cette acido-cétose. Ainsi que nous aurons l'occasion de l'exposer ultérieurement, nous pensons qu'il s'agit ici d'un authentique coma diabétique et nous publions cette observation justement pour montrer combien le syndrome clinique et surtout humoral diffèrent de celui de « l'acido-cétose salicylée ».

### Observation XXVI

(H. Benard, Merklen et Fasquelle, extraite de Roche, thèse, Paris, 1937, p. 31)

La malade, M^lle^ Simone B..., âgée de dix-huit ans, est soignée pour un rhumatisme articulaire aigu. Elle est mise au traitement salicylé aux doses de 10 g., 8 g. et 8 g. les trois premiers jours, avec dose égale de bicarbonate de soude. Comme on n'obtient aucun effet sur le rhumatisme, les doses sont augmentées, soit 12 g. de salicylate de soude avec dose égale de bicarbonate de soude. L'action antalgique et antithermique est alors très nette.

Mais à la fin du sixième jour, la malade se plaint de bourdonnements d'oreilles et d'une surdité croissante; en outre, elle entre dans un état d'agitation vraiment anormal. Cet état s'accentue le lendemain, la malade est vraiment absente, ne s'intéresse pas à ce qui l'entoure, a des alternatives d'agitation anxieuse et de torpeur profonde, mais surtout la respiration a tous les caractères du rythme de Kussmaul, et l'haleine exhale nettement une odeur de pommes reinettes.

Dans les urines, on constate qu'il n'y a ni sucre, ni albumine mais, à la réaction de Legal, une forte quantité de corps cétoniques. Une prise de sang montre la réserve alcaline abaissée à 29 p. 100. Le salicylate de soude est alors arrêté et l'on donne du bicarbonate de soude et du sirop de sucre par la bouche. Dans l'après-midi, la torpeur est plus profonde et la

température s'élève à 38°2. Dans le sang, la réserve alcaline est à 25 p. 100; le pH du sang est de 7,28. Le rapport chloré érythro-plasmatique : $\frac{\text{Cl G.}}{\text{Cl P.}} = \frac{1,73}{3,40} = 0,51$. On y trouve également 500 mg. d'acétone et d'acide diacétique et 182 mg. d'acide $\beta$-oxybutyrique par litre de sérum. La glycémie oscille entre 1,40 et 0,71. Les urines ont un pH à 5,3 et renferment également, par litre, 4,32 g. d'acide $\beta$-oxybutyrique et 1,318 g. d'acétone et d'acide diacétique.

Le lendemain, la torpeur et les troubles respiratoires s'atténuent peu à peu. Les urines contiennent encore de l'acétone et des traces d'albumine, mais pas de cylindres. Le sang montre une urée à 0,225 g.; l'azote total non protéique est à 0,32, le rapport azotémique est abaissé à 0,33. La glycémie est de 0,92. L'épreuve de galactosurie de N. Fiessenger montre une élimination de 2,14 g. dans les deux premières heures et de 0,24 g. dans les deux heures suivantes. Le temps de coagulation est de trois minutes, le temps de saignement de onze minutes, et le signe du lacet est négatif. La médication bicarbonatée est continuée.

Les jours suivants, la guérison clinique des accidents est complète, mais le rhumatisme entre à nouveau en évolution. On lui découvre d'ailleurs une origine gonococcique. La persistance des traces d'albumine, l'élévation de la tension artérielle à 18 - 9 contre 12 - 7 antérieurement, une P. S.P. à 45 p. 100 montrent une légère atteinte rénale.

Huit jours après le début des accidents, la réserve alcaline est à 55 p. 100; le pH du sang à 7,35; le rapport chloré à 0,50. Dans les urines, le pH est à 6,8; on ne trouve que des traces de corps cétoniques, pas d'albumine. La galactosurie est bonne. Cependant, depuis deux jours, la malade prend 4 g. de salicylate de soude et 8 g. de bicarbonate de soude. Cette dose est progressivement doublée. Au bout de trois semaines de traitement, on trouve une parfaite tolérance clinique et la réserve alcaline est à 57 p. 100; le pH sanguin à 7,36; le rapport chloré à 0,48; l'urée à 0,34 et l'azote total non protéique à 0,32. Les urines ne contiennent ni albumine, ni acétone; la P. S. P. est à 60 p. 100. Le temps de saignement de trois minutes, le temps de coagulation de cinq minutes. Bref, la tolérance a été parfaite.

### Observation XXVII

(Docteur Lafitte, *in* thèse Roche, Paris, 1937, p. 39)

Ce jeune garçon de douze ans présente un rhumatisme articulaire aigu à début brutal. Dans ses antécédents, on relève une certaine fragilité hépatique. Le salicylate de soude lui est donné à la dose de 8 g. par jour, associés à 16 g. de bicarbonate de soude. Dès les premiers jours, il présente des nausées et des vomissements. L'action sur le rhumatisme est remarquable. A partir du cinquième jour, on donne 8 g. de salicylate de soude, supprimant le bicarbonate de soude. Le même jour, on trouve, dans les urines, des traces d'albumine. L'urée sanguine est à 0,35. Le sixième jour, l'enfant vomit à plusieurs reprises et, vers le soir, apparaît de la dyspnée. L'insomnie est absolue la nuit suivante; le petit malade est très agité. Au matin, il entre dans un état subcomateux, se tenant atone dans son lit, la langue et les lèvres sèches, le pouls rapide, le visage bouffi. Mais surtout il présente une dyspnée de Kussmaul des plus marquée. On arrête immédiatement le salicylate de soude et l'enfant va recevoir du bicarbonate de soude par la bouche et en lavements. L'examen des urines montre : albumine, 0,22 g.; glucose, 1,60 g.; acétone, 0,18 g. Dans le sang, azotémie à 1,55 g.; glycémie à 1,60 g. Rapport chloré : $\frac{\text{Cl G.}}{\text{Cl P.}} = \frac{1,70}{2,84} = 0,60$.

L'abaissement du chlore total peut être rapporté aux vomissements intenses. Réserve alcaline, 56 p. 100.

A la fin de l'après-midi, le Kussmaul disparaît, mais l'asthénie est profonde, l'oligurie marquée, la langue sèche. La température reste élevée à 39°. Le lendemain, le malade a encore quelques vomissements, mais est plus présent. L'examen montre un gros foie qui déborde le rebord costal de trois travers de doigt. La rate est normale. Le cœur est indemne. On trouve dans les urines : urée, 17 g.; albumine, 0,23 g.; glucose, 0,51 g.; acétone, 0,13 g. Présence d'acide diacétique. Le bicarbonate de soude est toujours donné à la dose de 10 g. par jour.

Au quatrième jour des accidents, la détente se poursuit. La lassitude est cependant encore marquée, la fièvre élevée. Dans

le sang : azotémie, 0,60 g.; glycémie, 1,58 g. Rapport chloré : $\frac{\text{Cl G.}}{\text{Cl P.}} = \frac{1,84}{2,77} = 0,66$. Réserve alcaline, 83 p. 100. Et dans les urines : urée, 29 g.; albumine, 0,13 g.; acétone, 0,205 g. Absence de glucose. Forte quantité d'urobiline. Absence d'hématies. Rares cylindres granuleux.

L'amélioration se poursuit rapidement. Au huitième jour des accidents, on trouve dans le sang : azotémie, 0,35 g.; glycémie, 1 g.; rapport chloré, $\frac{\text{Cl G.}}{\text{Cl P.}} = \frac{1,84}{2,70} = 0,68$. La réserve alcaline est à 80 p. 100. Les urines sont normales.

Enfin, après quinze jours d'interruption, le malade va pouvoir reprendre 3 g. de salicylate de soude associés au bicarbonate de soude, chaque jour, et il le tolère parfaitement bien.

### Observation XXVIII

(Babonneix, *Gazette des Hôpitaux*, 28 avril 1937, p. 551)

C'est une grande fille de quinze ans, qui est traitée pour un rhumatisme articulaire aigu, ayant déjà eu en ville un traitement à dose indéterminée. Dès son entrée à l'hôpital, on lui donne 6 g. de salicylate de soude en potion associés à 6 g. de bicarbonate de soude. L'action est rapide sur l'élément infectieux, mais le salicylate donnant des troubles digestifs, on modifie la posologie. Elle reçoit chaque jour 1 g. *per os*, 2 g. en lavement et 2 g. de salophène. L'ensemble est bien supporté. La diurèse est bonne, il n'y a pas d'albumine.

Au quatorzième jour du traitement, l'enfant est abattue, la température à 37°3. Le quinzième jour, la somnolence est marquée, entrecoupée de phases de délire verbal. La langue est sèche, mais il n'y a toujours pas de fièvre. Les urines ne contiennent pas d'albumine. Le seizième jour, on trouve l'enfant couchée en chien de fusil, très somnolente avec, par moment, du délire de parole et d'action, mais répondant correctement aux questions. Elle présente, de plus, des trémulations généralisées qui évoquent le tremblement alcoolique. La température est normale, mais la respiration a le type de Kussmaul

et l'haleine sent l'acétone. L'examen montre des réflexes vifs. Il y a quelques secousses myocloniques sur les cuisses. Dans les urines de pH 5,6, on trouve des corps cétoniques. La réserve alcaline est à 36 p. 100. On supprime le salicylate de soude et l'enfant reçoit 12 g. de bicarbonate de soude en lavement et par la bouche.

Le lendemain, l'amélioration est considérable. L'enfant est plus présente et la respiration de Kussmaul a disparu. Les jours suivants, les troubles psychiques ont complètement cessé, seule persiste une lésion mitrale.

### Observation XXIX

(Lemaire, *in* thèse Roche, Paris, 1937, p. 38)

La jeune M... (P.) est âgée de quatre ans lorsqu'elle fait une fièvre scarlatine. Au sixième jour, elle présente à la fois des arthralgies et un frottement péricardique. Aussi on lui donne une spécialité de salicylate de soude, sans adjonction de bicarbonate de soude. L'enfant va prendre 3 g. de salicylate de soude pendant deux jours et 2 g. pendant dix-huit jours.

Le dix-neuvième jour, apparaît une certaine somnolence, une allure un peu égarée de l'enfant qui ne trouve plus ses mots, s'en irrite et frappe son entourage. Le vingtième jour, le traitement salicylé est interrompu, mais la torpeur coupée de phases d'agitation persiste et même s'accompagne d'abattement, d'hypotonie, de pâleur. Pendant tout ce temps, la respiration est un peu ample, sans rythme véritable de Kussmaul. On trouve de l'acétone dans les urines. En tout, la petite malade va recevoir 10 g. de bicarbonate de soude en deux jours, associés à du sucre en prise buccale, et des lavements bicarbonatés. Le retour à la normale, au point de vue clinique et urinaire, est réalisé le troisième jour.

Mais la persistance du processus rhumatismal obligea à reprendre le traitement salicylé après un arrêt de huit jours. 2 g. de salicylate de soude associés à 4 g. de bicarbonate de soude furent facilement tolérés jusqu'à disparition de la fièvre et du frottement péricardique.

### Observation XXX

(Poinso et Recordier, *Marseille Médical*, 1939, p. 858)

Il s'agit d'un malade, dont l'âge n'est pas précisé, qui a déjà fait, en novembre, une crise de rhumatisme articulaire aigu, avec lésion endocarditique. Il a reçu 9 g. de salicylate de soude par jour pendant plusieurs semaines, puis des doses dégressives, de 7 à 4 g.

Au mois de février, une nouvelle poussée de rhumatisme articulaire aigu se produit; le salicylate de soude est donné à la dose de 9 g., sans adjonction de bicarbonate de soude. Le troisième jour de ce nouveau traitement, le malade est pris brusquement de dyspnée bruyante et suspirieuse, au rythme de 30 à la minute. Cette dyspnée s'accompagne de phénomènes nerveux : somnolence entrecoupée de petites phases d'agitation nocturne avec délire; le malade avait, en plus, par moment, de petites secousses cloniques des membres supérieurs et des grimacements de la face. Enfin, il a des épistaxis répétées et abondantes. L'examen montre que le système nerveux est indemne de toute lésion organique. Les bruits du cœur sont sans changement. Il existe une pleurite de la base gauche. On arrête le salicylate de soude pour donner de l'Antipyrine, du sucre et du bicarbonate de soude.

Le lendemain, les signes respiratoires et nerveux sont sans grandes modifications. La polypnée est à 28 à la minute, la torpeur très accentuée. Le pouls à 108; la température à 37°4. L'enfant vomit abondamment, bien que ne prenant plus de salicylate. La réserve alcaline est à 26 p. 100. On donne à l'enfant du bicarbonate de soude en lavement et 500 $cm^3$ intraveineux de sérum bicarbonaté.

La torpeur persiste encore le jour suivant, mais moins accentuée. Le pouls est à 84; la température à 37°4 et la respiration à 24 à la minute. On trouve, à l'auscultation, que la pleurite de la base gauche persiste, accompagnée de râles bulleux très fins aux deux bases. Même traitement avec, en plus, 500 $cm^3$ de sérum bicarbonaté en lavement.

Le lendemain, la somnolence a beaucoup diminué. Le pouls est à 60; la température à 37°6; la respiration à 22. La réserve

alcaline a 80 volumes, et les urines sont devenues alcalines. On arrête le sérum bicarbonaté, mais il faut encore attendre vingt-quatre heures pour voir la stabilisation complète et l'absence de salicylate de soude dans les urines.

Ultérieurement, le salicylate de soude associé au bicarbonate de soude a pu être repris sans inconvénient.

### Observation XXXI

(de Gennes et Mahoudeau, rapportée à la Soc. Méd. Hôp. Paris, le 30 octobre 1942)

M^lle S..., dans les antécédents de laquelle on trouve un alcoolisme mondain indubitable, fait sa première crise de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de vingt-trois ans. Elle reçoit, du deuxième au cinquième jour, 4 g. de salicylate de soude en dragées glutinisées. Du sixième au neuvième jour, la dose est portée à 6 g. Le dixième jour, elle en reçoit 10 g. Les urines, acides, contiennent : albumine, 0,08 g.; absence de sucre. Ce même jour, on remarque un peu d'agitation. Le lendemain, l'aspect est celui d'un grand délire alcoolique; délire de paroles et d'action, avec hallucinations visuelles et auditives, à caractère terrifiant. Le rythme de Kussmaul de la respiration est typique, entrecoupé d'un hoquet intermittent. La face est pâle. La température est à 37°4. Au cœur, on trouve un souffle systolique de la pointe; les poumons, le foie, la rate paraissent indemnes, ainsi que les réflexes tendineux. Le traitement va consister en une injection sous-cutanée de 0,01 g. de morphine et de 250 cm³ de solution à 30 p. 1.000 de bicarbonate de soude intraveineux. Dans la soirée, la malade est un peu moins agitée, mais sa conscience reste très obnubilée. La température est à 37°4; le pouls à 100; la respiration à 18 à la minute, avec le même rythme de Kussmaul. Pour la nuit, on prescrit une dose importante de chloral, mais l'agitation reprend et le hoquet persiste toujours.

Le matin suivant, l'état est stationnaire; cependant, par moment, elle réclame à boire. La température est à 38°; le pouls à 120 et la respiration à 26, toujours en Kussmaul. Les réflexes tendineux sont faibles. Mais surtout apparaît un

syndrome hémorragique : purpura et ecchymoses sur les téguments; métrorragies. Le signe du lacet est positif. A la fin de la matinée, cette jeune fille entre dans un semi-coma avec des sueurs abondantes. La température monte à 39°5. Elle reçoit alors 400 cm³ de sérum bicarbonaté à 30 p. 100, intraveineux. Au milieu de l'après-midi, le coma est complet, le visage est couvert de sueurs, les yeux fixes avec les pupilles en léger myosis. Le réflexe cornéen a disparu. Le température est à 40°. Les examens montrent, dans le sang : pH, 7,31; réserve alcaline, 26 p. 100; rapport chloré, $\frac{\text{Cl P.}}{\text{Cl G.}} = \frac{1,86}{3,56} = 0,52$; corps cétoniques, 0,38 g.; glycémie, 1,46; azotémie, 0,64 et, dans les urines, pH 5,1; corps cétoniques, 3,58 g. et absence de sucre. On associe alors à l'alcalinisation l'insuline (20 unités par injection) et 30 cm³ de sérum glucosé hypertonique intraveineux.

Dès la fin de la soirée, une légère détente se manifeste. Le coma est moins profond, la malade redevient agitée par moment; le visage traduit des expressions de terreur, surtout la respiration, revenue à 19 à la minute, est moins ample. Pendant la nuit, l'agitation cesse peu à peu, la température baisse à 38° et, au matin, elle est à 37°5. La malade est complètement sortie de son coma, la respiration est normale, à 14.

Les jours suivants, elle reste très fatiguée, mais cliniquement guérie. Le traitement insuline-glucose sera poursuivi pendant cinq jours. Cependant, le syndrome humoral sera beaucoup plus lent à revenir à la normale. Ainsi, au quatrième jour des accidents, la réserve alcaline est de 49 p. 100; la glycémie de 1,51; l'azotémie de 0,53 et il y a, dans les urines, 0,12 g. d'albumine et 0,16 g. de corps cétoniques. Au sixième jour, seule la glycémie est encore élevée à 1,88 g. et elle n'atteindra 1 g. que le dixième jour.

### Observation XXXII

(Bowen et Bonfa, extrait du *J. A. M. A.* 107, n° 4, p. 276, du 25 juillet 1936)

L'enfant H... (U.), âgé de dix-huit mois, fut admis à l'hôpital pour coma diabétique. Trois jours avant son entrée, il était devenu très irritable, avait une agitation incessante et une

respiration profonde. Il avait vomi à plusieurs reprises. Au moment de l'admission, il n'absorbait plus ni nourriture ni liquide depuis plus de vingt-quatre heures, alors qu'au début il était très assoiffé. Depuis six heures déjà, il était dans le coma. La température était à 38°, le pouls à 140. L'examen montrait qu'il s'agissait d'un enfant en bon état, mais l'attention était attirée par une hyperpnée à 40 à la minute, avec rythme de Kussmaul. La peau et la langue montraient les signes d'une déshydratation considérable. L'enfant restait assoupi, ne criant que lorsqu'on le remuait. Les globes oculaires étaient hypotoniques et les pupilles dilatées. Il n'y avait aucun signe clinique de lésion cérébro-méningée. Les examens de laboratoire montraient à ce moment là, dans les urines : une très forte quantité d'albumine, présence de glucose réaction positive au perchlorure de fer. Dans le sang : hématies, 5.900.000; leucocytes, 17.700, avec 67 p. 100 de polynucléaires.

Le traitement consista en injection sous-cutanée de 5 unités d'insuline associées à 400 $cm^3$ de sérum salé physiologique, additionné de 5 p. 100 de dextrose. Une heure après, l'injection d'insuline était répétée. On avait à ce moment le résultat de la glycémie faite avant tout traitement : 0,87 g.

Deux heures plus tard, les yeux de l'enfant étaient fixes. La réserve alcaline était de 50 p. 100. Le liquide céphalo-rachidien était tout à fait normal, mais donnait la réaction violette au perchlorure de fer. L'enfant reçut 20 $cm^3$ de solution de dextrose à 50 p. 100, en injection intraveineuse.

Le jour suivant, il était moins assoupi, mais agité et criait souvent. Les vomissements avaient cessé, et il pouvait prendre du lait et de l'eau par la bouche. La respiration restait rapide, mais moins profonde. Les urines ne contenaient plus de sucre, mais donnaient une coloration violette avec le perchlorure de fer. Mais la réaction au nitroprussiate de soude y était négative ainsi que dans le L. C. R.

Le troisième jour, l'enfant quittait l'hôpital complètement guéri.

Ultérieurement, on a pu faire la preuve qu'il avait absorbé une gorgée d'huile de Wintergreen diluée le jour précédant sa maladie.

### Observation XXXIII

(Rapportée par Dodd dans *Am. Journ. Dis. of Child.*, 1937, t. 53, p. 1435)

Ce nourrisson de sept mois entrait à l'hôpital très fatigué, en proie à une violente agitation et à des vomissements incessants. Mais ce qui frappait le plus, c'était sa polypnée. Elle était si profonde et si rapide, qu'un des membres de sa famille disait que l'enfant « haletait comme un chien ». Il n'était cependant pas cyanosé et les poumons étaient normaux. L'examen ne montrait qu'une rhino-pharyngite avec otite double. La température était à 40°; le sang contenait 24.000 leucocytes et les urines contenaient du sucre, donnaient une réaction positive au perchlorure de fer, mais il n'y avait cependant pas d'acétone. Comme il paraissait être en état d'acidose, il reçut une injection intraveineuse de 130 $cm^3$ de solution de dextrose à 5 p. 100, additionnée de 2 g. de bicarbonate de soude.

Le lendemain, la température était à 40°5, et la dyspnée sans modification, l'enfant était très assoiffé. Le pH du sang de 7,29. La réserve alcaline de 27 p. 100, et l'azote non protéique de 1.000 mg. par litre. On injecta à nouveau dans les veines du dextrose et du bicarbonate de soude.

Une enquête dans la famille indiqua que l'enfant avait reçu pendant les trois jours précédant son admission, 0,30 g. d'acide acétyl-salicylique toutes les trois heures, soit la dose de 1,50 g. par kg. en trois jours. Aussi, le traitement de réhydratation et d'ingestion de bicarbonate de soude et de dextrose fut-il continué; à la fin du troisième jour, le pH du sang était à 7,30, la réserve alcaline à 50 p. 100. La guérison complète fut obtenue après une pneumopathie aiguë intercurrente.

### Observation XXXIV

(Rapportée par Dodd dans *Am. Journ. Dis. of Child.*, 1937, t. 53, p. 1437)

Il s'agit d'une fille de douze ans qui présentait un rhumatisme articulaire aigu. L'enfant venait d'un milieu pauvre et présentait une sténose mitrale. On lui prescrivit de prendre,

trois fois par jour, 0,60 g. de salicylate de soude. Deux mois plus tard, on dut l'admettre à l'hôpital pour une poussée aiguë de rhumatisme. La température était à 38°3; le pouls à 150; la polypnée à 26 à la minute. Elle prit alors 0,60 g. de salicylate de soude trois fois par jour puis, rapidement, 0,90 g. toutes les quatre heures.

Le troisième jour, alors que cette enfant avait absorbé 12 g. de salicylate de soude, elle commença à vomir et refusa toute nourriture, restant dans un état stuporeux. La respiration atteignit 40 et la température 38°8. Les urines donnaient une réaction positive pour l'acétone. Dans le sang, la réserve alcaline était à 21 p. 100. Aussi, le traitement consista à donner, en intraveineuses, de fortes doses de solution de Ringer additionnée de dextrose et de lactose. Au bout de vingt-quatre heures, il y avait une amélioration; l'enfant était à nouveau consciente, la température et la respiration étaient sensiblement normales. La réserve alcaline était à 43 p. 100. Par la suite, la guérison fut vite obtenue.

### Observation XXXV

(Fashena et Walker, *Am. Journ. Dis. of Child.*, décembre 1944, vol. 68, n° 6, p. 369)

Il s'agit ici d'un jeune garçon noir de neuf ans qui, depuis une année, présente des douleurs articulaires avec température, évoluant par poussées successives. Il y a un an, il a fait un iritis avec hémorragie dans la chambre antérieure de l'œil gauche.

Il est admis à l'hôpital pour une affection d'allure typhoïdique. Ce n'est qu'au bout de huit jours que, sur une hydarthrose bilatérale et une modification de l'électro-cardiogramme, on porte le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu. Il reçoit alors 6 g. de salicylate de soude par jour. L'action est manifeste sur les phénomènes inflammatoires, mais elle est nulle sur la température. Après quatre jours de traitement, un arrêt amène de nouvelles fluxions articulaires; aussi, après quatre jours, on donne 8 g. de salicylate de soude *per os*.

Après quarante-huit heures de ce traitement, l'enfant

commence à respirer plus profondément et plus rapidement que de coutume. Le jour suivant, l'hyperpnée devient plus marquée. Elle ressemble à une respiration de Kussmaul, mais elle est cependant plus rapide.

Le lendemain, la dyspnée est encore plus sévère, des nausées, des vomissements apparaissent et surtout le malade est désorienté, en proie à des hallucinations. Au cœur, on trouve un bruit de galop; le pouls est à 110. Les poumons et le foie sont en apparence normaux. La nuit est mauvaise et, au réveil, on trouve que l'hyperpnée est des plus sévère, ne réagissant pas à l'oxygénothérapie ou aux changements de position du malade. Le patient est semi-comateux, complètement désorienté. Divers examens sont alors pratiqués : dans le sang, le temps de saignement est de six minutes; le temps coagulation de dix minutes et le temps de prothrombine de deux minutes quarante-cinq secondes, soit cinq fois plus que la normale, ce qui indique une absence presque complète de prothrombine dans le sang circulant. La réserve alcaline est à 33 p. 100. Dans les urines de pH 5, il n'y a pas de corps cétoniques, mais on trouve de l'albumine, de nombreux leucocytes, quelques cylindres granuleux. On arrête à ce moment le traitement salicylé et l'enfant reçoit de la vitamine K synthétique en injection, à la dose de 1 mg. quatre fois par jour.

Le lendemain, l'hyperpnée est moins marquée, le rythme respiratoire est descendu de 44 à 32, mais surtout le temps de prothrombine passe à une minute quinze secondes. Le temps de saignement passe de six à trois minutes, et le temps de coagulation de dix à quatre minutes.

Au bout de quarante-huit heures, la respiration est normale, à 22. Le temps de prothrombine est ramené à quarante-cinq secondes, le temps de saignement à deux minutes, ainsi que le temps de coagulation.

Ultérieurement, un traitement associant l'aspirine et la vitamine K peut être poursuivui sans incident.

### Observation XXXVI

(Ashworth et Mc. Kemie, *J. A. M. A.* 126, p. 806, novembre 1944)

Une jeune fille de vingt ans est admise à l'hôpital pour pyodermite des membres inférieurs. Au bout de quelques jours, elle présente des douleurs et du gonflement de plusieurs articulations, avec une température de 37°2. Les urines contiennent 0,10 g. d'albumine et quelques leucocytes. La sédimentation est de 18 en une heure. On porte le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu et la malade reçoit, en goutte à goutte intraveineux, un litre de sérum salé physiologique, contenant 10 g. de salicylate de soude. Répété le jour suivant, ce traitement amène une cédation des douleurs et, à partir de ce moment, la malade ne reçoit plus que 10 g. de salicylate de soude par voie buccale, ce qui lui occasionne quelques bourdonnements d'oreilles.

Alors qu'elle était ainsi en traitement depuis sept jours, elle présente subitement des idées délirantes. Elle a plusieurs explosions de cris et présente des périodes d'hyperpnée avec tachypnée. Elle a, de plus, une transpiration profuse et de la cyanose. En même temps, alors que la température était normale jusqu'à ce jour, on la voit atteindre 38°8.

Le lendemain matin, les troubles mentaux et la dyspnée sont sans modifications. La température est à 41°3; le pouls à 120; la respiration entre 25 et 45 à la minute; la tension artérielle à 8 - 4. La malade reçoit une transfusion de 500 $cm^3$ de sang et, aussitôt après, 35 g. de plasma concentré. La tension artérielle remonte à 10 - 4. Les examens biologiques montrent que les urines, acides, contiennent 3,25 g. d'albumine, beaucoup d'acétone, mais pas du tout de sucre. Le culot de centrifugation montre des hématies et des cylindres granuleux. Dans le sang, où l'on trouve 3.650.000 hématies, 11.000 leucocytes dont 77 p. 100 de polynucléaires, l'urée sanguine est à 0,45 et la glycémie à 1,28 g. La réserve alcaline est à 46 p. 100.

Toute la journée, la malade reste délirante, avec des explosions de cris et des périodes d'hyperpnée, de cyanose et de transpiration profuse. Un médecin consultant porte le diag-

nostic d'encéphalite devant un tableau de paralysies flasques avec aréflexie, mais sans réaction méningée, car une ponction lombaire montre un liquide normal. La malade mourait au milieu de la nuit, en coma et hyperthermie.

*Compte rendu de l'autopsie.* — Elle a été pratiquée cinq heures après la mort. Le corps pesait 48 kilogrammes. L'examen des téguments y montrait des pétéchies sur les bras et sur le dos, et des hémorragies au niveau des ponctions veineuses. Ces lésions se retrouvent sur le péritoine pariétal et viscéral, ainsi que sur le mésentère. Il y avait quelques pétéchies sur le péricarde, mais le cœur était cependant normal. Le poumon droit de 730 g., le gauche de 645 g. présentaient une alternance de zones œdématiées et de zones hémorragiques. Le foie pesait 930 g., il avait un aspect marbré, gris-jaunâtre. Le pancréas ne présentait que quelques pétéchies et les reins étaient simplement congestionnés. Il y avait une vaste hémorragie sous-durale sur la partie antérieure du cerveau droit. L'encéphale, pesant 1.250 g., était plus rosé que normalement. Des coupes y montraient, ainsi que dans le moelle épinière, de très petites pétéchies innombrables. Les autres organes examinés, à savoir : le tractus gastro-intestinal, la vésicule biliaire, la rate, les glandes surrénales, les voies urinaires et génitales, étaient tout à fait normaux. L'examen microscopique montrait dans le cerveau une intense dilatation capillaire, de nombreuses petites hémorragies péri-vasculaires et interstitielles toutes récentes et quelques foyers d'encéphalomalacie, autour des hémorragies les plus importantes. Il n'existait, en aucun endroit, des lésions inflammatoires. Les poumons montraient une hyperhémie aiguë extensive et des hémorragies alvéolaires diffuses, récentes, avec accumulation de polynucléaires autour de quelques-uns de ces foyers hémorragiques. Le foie présentait une congestion vasculaire importante avec dégénérescence du parenchyme. La rate, le pancréas, les reins, le cœur, le tractus intestinal présentaient une congestion vasculaire avec des pétéchies.

La culture de la pulpe splénique fut négative.

### Observation XXXVII

(Ashworth, *J. A. M. A.* 126, p. 808, novembre 1944)

Une jeune nourrisson noir, âgé de quatre mois, présentant une légère rhino-pharyngite avec fièvre élevée, sa mère lui avait donné, pendant les trois jours précédant son admission, 0,17 g. d'aspirine toutes les quatre heures. Ce traitement fut bien supporté jusqu'à environ une journée avant son entrée à l'hôpital; à ce moment, en effet, la respiration devient profonde et rapide. A son entrée, la température était de 38°8; le pouls à 120; la respiration à 45 à la minute. L'enfant avait de légers signes de rachitisme et l'examen clinique et radiologique ne montrait rien qui puisse expliquer cette dyspnée. Mais les urines contenaient beaucoup d'acétone et pas de sucre.

Devant cette soif d'air associée à l'acétonurie, on pensa que l'enfant était en état d'acidose, et il reçut 500 $cm^3$ de sérum lactosé, dont la moitié intraveineux. La température atteignit et dépassa 41°, aussi l'enfant reçut, à deux reprises, 0,08 g. d'aspirine en même temps qu'on lui faisait des enveloppements froids.

Six heures après son admission, l'état était très grave, l'enfant faisait des convulsions généralisées, il reçut alors du sulfathiazol. Une ponction lombaire montra un liquide clair, normal, mais comme les convulsions continuaient, le petit malade reçut une injection intraveineuse d'un barbiturique sodique. Les convulsions cessèrent, mais la respiration devint très lente (de six à dix à la minute), malgré des injections de caféine, d'éphédrine et des inhalations d'oxygène.

Six heures plus tard, ce nourrisson semblait aller mieux, la respiration était régulière mais, brusquement, elle se ralentit à six à la minute et l'enfant mourut peu après.

L'autopsie, pratiquée deux heures après la mort, montrait que le corps pesait 6 kg. 600. Il existait une hépatisation du lobe supérieur du poumon droit; le reste du parenchyme était très congestif. Le foie pesait 250 g. et semblait normal, ainsi que tous les autres viscères; on notait seulement une congestion de tous les vaisseaux de l'encéphale et un piqueté purpurique de la substance blanche de l'hypothalamus.

L'examen microscopique montrait, dans les centres nerveux,

une hyperhémie très prononcée, avec de nombreuses petites hémorragies péri-vasculaires et interstitielles, toutes très récentes. Il existait même une petite hémorragie à la partie moyenne du cervelet. Le tissu cérébral de voisinage présentait une légère dégénérescence de la myéline.

La section du lobe supérieur du poumon droit montrait une congestion aiguë très marquée, un œdème massif et des hémorragies interalvéolaires, toutes récentes. Il n'y avait pas de réaction inflammatoire. Partout ailleurs, les poumons montraient de la congestion, un léger œdème, des foyers d'atélectasie et de petites hémorragies alvéolaires. A la section du cœur, on ne voyait que quelques hémorragies pétéchiales.

Le foie présentait une dégénérescence graisseuse d'un degré avancé. Il y avait simplement hyperplasie lymphoïde de la rate et d'un ganglion lymphatique.

La glande surrénale présentait une congestion aiguë de sa partie médullaire.

Les reins étaient très congestifs. Les autres viscères étaient normaux.

### Observation XXXVIII

(Stevens et Kaplan, *Am. Journ. Dis. of Child.*, décembre 1945, t. 70, p. 331)

C'est un garçon de dix ans ayant eu de très nombreuses angines, mais qui faisait, depuis quatre jours, sa première crise de rhumatisme articulaire aigu. Au moment de son admission, la température était de 39°3, le pouls à 116 et la respiration de 36 à la minute. Il existait un souffle systolique de la pointe. Les urines ne contenaient pas d'albumine.

Le second jour, l'enfant reçut 0,15 g. par kg. de salicylate de soude intraveineux, soit 6 g. par vingt-quatre heures. Le troisième jour, il en reçut également 6 g., mais en capsules glutinisées. Le quatrième jour, la polyarthrite était considérablement améliorée, mais l'électro-cardiogramme était mauvais et il y avait une ébauche de dyspnée. L'enfant vomit à plusieurs reprises et présentait de la confusion mentale.

Dans l'après-midi du cinquième jour, on comprit que la dyspnée pouvait être due à une intoxication salicylée. La réserve alcaline était abaissée à 14 p. 100.

Le traitement par le salicylate de soude fut immédiatement arrêté et l'enfant reçut une solution de lactate de soude en injection intraveineuse. Trois heures après, la réserve alcaline était à 20 p. 100, mais un œdème pulmonaire se déclarait, accompagné de signes de collapsus vasculaire, et le patient mourait quatre heures après l'injection intraveineuse.

Pendant tout le cours de sa maladie, on avait pratiqué des dosages du salicylate de soude dans le sang, mais les résultats n'en furent connus qu'après la mort. Les voici : du deuxième au cinquième jour, 360, 420, 810, 1.004 mg. par litre de sérum.

L'autopsie a été pratiquée trois heures après la mort. Le corps pesait 41 kilogrammes. Les auteurs indiquent que la lésion dominante était constituée par un purpura des séreuses, siégeant sous forme de pétéchies et de petites ecchymoses sur le péritoine viscéral et pariétal, le péricarde, les plèvres ainsi que sur le thymus et les glandes surrénales. Le péritoine contenait 200 $cm^3$ de liquide citrin, le péricarde était distendu par 100 $cm^3$ de liquide ambré. Le cœur montrait une endocardite mitrale. Au microscope, l'aspect était celui d'une pancardite aiguë avec nodules d'Aschoff. Les poumons étaient légèrement augmentés de poids, congestifs, avec plusieurs foyers d'atélectasie rouge sombre. Au microscope, on trouvait des lésions de bronchite aiguë, avec œdème des alvéoles, une extrême congestion et de petites hémorragies péri-vasculaires dans les espaces interlobulaires. Les reins, d'aspect presque normal, présentaient cependant, au microscope, un œdème limité aux tubes contournés. Il en résultait une desquamation des cellules épithéliales qui étaient toutes très dégénérées. Ces modifications évoquaient une néphrite aiguë.

### Observation XXXIX

(Stevens, *A. J. D. C.*, décembre 1945, t. 70, p. 331)

Un jeune garçon blanc, âgé de neuf ans, avait fait une fièvre scarlatine suivie d'une polyarthrite. Il fut mal traité et hospitalisé seulement au bout de plusieurs mois, lorsque son médecin découvrit un souffle systolique.

A l'admission, la température était de 38°8; le pouls à 130 et la respiration à 20 à la minute. Les urines étaient normales.

La réserve alcaline à 50 p. 100. On donna en conséquence à cet enfant 0,10 g. par kg. de salicylate de soude en prise buccale pendant les premières vingt-quatre heures. Un dosage montra alors un taux de 200 mg. par litre de sérum. L'enfant prit donc, pendant les quarante-huit heures suivantes, 0,15 g. par kg. et, de la sorte, on obtint 430 mg. par litre de sérum. Pour maintenir un taux minima de 350 mg., il fallut, à plusieurs reprises, réajuster la dose de salicylate de soude, mais elle resta toujours au-dessous de 0,15 g. par kg.

Du onzième au vingt-troisième jour, la dose de 0,15 g. fut continuée, sans d'ailleurs obtenir un résultat appréciable sur l'évolution de la maladie. L'examen des urines montrait que le traitement était bien supporté. Il n'y avait ni sucre, ni albumine, ni acétone.

Durant les six jours suivants, on remarqua une hyperpnée augmentant progressivement, une dépression mentale et de la léthargie. Le taux de salicylate de soude atteignait alors 550 mg., ce qui est considéré comme toxique. Aussi, les doses de salicylate furent ramenées à 0,10 g. par kg.; les urines étaient cependant toujours normales, sans acétone ni albumine. Mais la réserve alcaline était à 18 p. 100. La médication salicylée fut alors interrompue et remplacée par des prises buccales de bicarbonate de soude associées à 500 $cm^3$ de lactate de sodium en injection intraveineuse. En deux jours, la réserve alcaline était remontée à 50 p. 100. La maladie rhumatismale continuait cependant à évoluer.

### Observation XL

(Stevens, *A. J. D. C.*, décembre 1945, t. 70, p. 331)

Une petite fille blanche, de onze ans, présentait un rhumatisme articulaire aigu en évolution depuis quatre mois. Son médecin lui prescrivit du salicylate de soude en dragées glutinisées, aux doses de 0,15 g. par kg. le premier jour, puis 0,30 g. par kg. le deuxième et le troisième jour, et 0,25 g. par kg. le quatrième et le cinquième jour.

Mais en réalité, dès le troisième jour, l'enfant se mit à vomir et, les derniers jours, à peine la moitié des doses fut absorbée.

Dès le troisième jour, elle présentait des épistaxis et de la dyspnée. Cet état alla en empirant les deux jours suivants, et on ne fit le diagnostic d'intoxication salicylée qu'au moment de son entrée à l'hôpital. En effet, la température était à 37°7, le pouls à 132, la respiration à 26, mais il existait un rythme de Kussmaul typique. L'enfant était très assoupie, déshydratée, et il existait un souffle systolique à la pointe du cœur. Elle eut deux épistaxis pendant la journée. Les urines contenaient des traces de sucre, mais pas d'acétone. Le sang était normal, avec 4.500.000 hématies, 14.250 leucocytes. Mais la réserve alcaline était de 10 p. 100. Le taux du salicylate de soude était de 640 mg. par litre de sérum. Le traitement consista en une injection intraveineuse de lactate de sodium associée à une solution de dextrose à 10 p. 100, en prise de boissons abondantes et en injection sous-cutanée de vitamine B, C et K.

Le lendemain, la dyspnée avait disparu. La réserve alcaline était à 37 p. 100. L'urine ne contenait ni sucre, ni acétone. Le temps de prothrombine était à 40 p. 100 de la normale. Enfin, le taux du salicylate de soude était tombé à 250 mg.

Les jours suivants, le même traitement étant continué, on vit le taux de prothrombine remonter à la normale, mais on vit également évoluer un rhumatisme articulaire aigu.

## CHAPITRE III

# ÉTUDE CLINIQUE DE L'INTOXICATION SALICYLÉE

### I. — DESCRIPTION SCHÉMATIQUE GLOBALE

Cette étude nous sera facilitée par les travaux de l'Ecole américaine qui, à la suite de Coburn, a étudié les effets des fortes doses de salicylate. Cet auteur estime qu'une dose de 350 à 400 mg. par litre de sérum est nécessaire pour bloquer l'activité du rhumatisme et éviter les lésions cardiaques. Au-dessous de 350 mg., on obtient seulement une cédation apparente des symptômes, mais les lésions cardiaques peuvent se constituer. De nombreux auteurs ont alors cherché quelles étaient les doses que devait recevoir le malade pour maintenir une telle concentration. Coburn utilise la voie intraveineuse dans les premiers jours; ensuite, il ne donne le salicylate de soude que par voie buccale.

Smull et Wegria donnent le salicylate en comprimés glutinisés à 0,30 g. Ils donnent pendant la première journée 1,80 g. à 3 g. toutes les quatre heures, le taux de 350 mg. est atteint ou dépassé dans tous les cas; les jours suivants, la dose est notablement abaissée. Cette posologie est toujours bien tolérée; les Américains ne donnent pratiquement jamais de bicarbonate de soude.

Fashema-Walker, dans tous les cas où pendant les vingt-quatre premières heures il a donné 0,20 à 0,22 g. par kilogramme, a obtenu ou dépassé cette concentration de 350 mg. Ensuite, les jours suivants, il ne donne que

0,15 à 0,17 g. et, de la sorte, la salicylémie se maintenait au-dessus du taux fixé.

Dans tous les cas où il a donné 0,15 à 0,17 g. dès les premiers jours et même pendant longtemps, il n'a pas obtenu cette concentration optima.

Ceci ne fait que confirmer l'opinion des cliniciens français qui ont, chez l'adulte, dépassé depuis longtemps la dose maxima du codex — 12 g. par vingt-quatre heures. C'est ainsi que Grenet indique 0,50 g. à 1 g. par année d'âge, sans toutefois dépasser 10 g. de dix à quinze ans. Mais il donne une dose double de bicarbonate de soude et nous verrons que, de ce fait, l'élimination du salicylate est beaucoup plus rapide.

La lecture des observations cliniques nous montre une remarquable analogie dans tous les accidents. On y découvre une progressivité des manifestations cliniques et humorales, et les formes mortelles ne sont qu'une accentuation des formes bénignes. On voit aussi que le début des accidents est marqué par des phénomènes, toujours les mêmes, qui ont toujours été considérés par les cliniciens comme indiquant que la dose maxima de salicylate de soude avait été atteinte. Ceci nous amène donc à étudier une observation schématique d'intoxication salicylée et, par rapport à celle-ci, nous pourrons ensuite décrire les diverses formes cliniques de l'intoxication.

Si nous donnons à un certain nombre d'individus des doses progressivement croissantes de salicylate de soude, nous allons observer deux sortes d'accidents : les uns constants, en rapport avec la concentration atteinte dans le sang, les autres variables selon les individus et selon la salicylémie.

Quelle que soit la dose, certains sujets prenant du salicylate en potion ont des nausées et des vomissements, accompagnés de pyrosis, de brûlures gastriques. Cette intolérance survient d'habitude dès le début du traitement. L'association insuline-glucose ne la fait pas disparaître

mais, par contre, ces sujets tolèrent bien le salicylate en comprimés glutinisés ou bien donné par voie intraveineuse ou rectale. Il s'agit d'une gastrite salicylée, que même le bicarbonate ou les poudres absorbantes n'arrivent pas à faire régresser.

Les bourdonnements d'oreilles sont le premier symptôme d'alarme observé chez tous les individus. Ils sont souvent associés à la vision de mouches volantes, parfois à des céphalées. Ils surviennent pour une concentration de 200 mg. par litre de sérum. Si le taux augmente, ils sont rapidement remplacés par de la surdité; très rarement, on observe de l'amblyopie.

Certains sujets, pour de telles concentrations, présentent des nausées, des vomissements qui, généralement, ne sont pas associés à des brûlures d'estomac. Ce sont les vomissements tardifs. Ils sont pratiquement toujours associés à une cétosurie plus ou moins marquée. Très souvent, on observe également une glycosurie minime. Le tout régresse rapidement sous l'influence de l'insuline, associée à un régime riche en hydrate de carbone.

Mais chez tous les individus, si la concentration en salicylate de soude augmente encore, d'autres accidents apparaissent : ce sont des sueurs profuses et une respiration ample, profonde, bruyante, qui traduit l'hyperpnée. Celle-ci s'accompagne constamment d'une baisse modérée de la réserve alcaline, sans d'ailleurs qu'il y ait de parallélisme régulier avec le taux du salicylate. Ceci se produit cependant lorsqu'une concentration de 450 à 500 mg. est atteinte.

Ceux des sujets qui avaient déjà fait des vomissements et de la cétosurie et qui n'avaient pas été traités, présentent alors une aggravation de leur intoxication cétosique et l'haleine du malade a l'odeur de chloroforme, de pommes reinettes qui, associée à une dyspnée qui a souvent pris le type de Kussmaul, éveille l'idée du coma diabétique. Ceci d'autant plus que rapidement, à ce stade de l'intoxication, apparaissent constamment des manifestations nerveuses.

Elles évoluent toujours en deux phases : la première, phase d'excitation, dure quelques heures ou une journée. Ses modalités sont variables selon les individus, mais elle extériorise leur état psychique. C'est ainsi que, débutant toujours par de l'insomnie, de l'anxiété, une certaine loquacité, elle déclenche chez l'alcoolique un véritable *delirium tremens;* chez d'autres, un délire aigu; le plus souvent, il y a simplement délire de parole et d'action avec hallucinations visuelles et auditives. On peut, à cette période, observer en plus de l'éclat du regard une mydriase et une hyperréflectivité.

Insensiblement, le malade entre dans la deuxième phase de dépression, aboutissant au coma et à la mort.

En effet, il se produit un mieux trompeur, l'inquiétude et l'agitation commencent à se calmer, l'insomnie cesse. Toutefois, la dyspnée de Kussmaul est des plus marquée et le sujet est dans un état d'asthénie extrême. Une somnolence de plus en plus irrésistible s'installe, avec une indifférence totale pour l'entourage. A ce stade, les réflexes sont normaux ou diminués et il y a constamment une mydriase accentuée. On observe souvent des myoclonies. Le regard est lointain, les paupières tombent et, progressivement, le malade entre dans le coma. Immobile, en proie à des sueurs profuses, il présente une respiration ample, profonde, suspirieuse, rythmée; son haleine est le plus habituellement acétonique.

L'oligurie est très marquée. Il existe une tachycardie permanente, parfois une arythmie sinusale. Les réflexes tendineux sont abolis de même que le réflexe cornéen. La mydriase est extrême. Enfin la température s'élève, elle atteint 41°, 42°, parfois elle est associée à du purpura. Cette hyperthermie précède de peu la mort qui survient brutalement, par syncope.

Pendant toute cette période, on observe à peu près constamment des vomissements; le plus souvent, il y a constipation, mais parfois de la diarrhée. Enfin, dans quelques cas, les accidents hémorragiques sont au premier plan,

survenant avant le coma et, à eux seuls, peuvent causer la mort du sujet.

Les modifications humorales sont importantes. Dans le sang, la baisse de la réserve alcaline s'accentue, elle tombe parfois au-dessous de 10 p. 100. La chlorémie et le rapport chloré érythro-plasmatique sont rarement modifiés. L'azotémie est parfois élevée jusqu'à 1,50 g. La glycémie oscille entre 0,80 g. et 1,80 g. Le taux de l'acétone et de l'acide β-oxybutyrique est élevé. On ne trouve qu'un certain degré d'anémie, mais qui parfois peut être très accentué. Le temps de saignement et le temps de coagulation sont allongés.

Dans les urines, à peu près constamment, les sujets qui reçoivent de hautes doses de salicylate de soude ont des traces d'albumine, quelques cylindres hyalins et quelques hématies mais, dans les intoxications sévères, on constate la présence de l'acétone, d'acide diacétique, d'acide β-oxybutyrique, de glucose, d'albumine en fortes quantités. L'urobiline y est à peu près toujours présente. Le pH est variable, tendant le plus souvent vers l'acidité.

Malgré cette confusion apparente, nous pouvons cependant décrire plusieurs types cliniques de l'intoxication salicylée. Ils sont rarement observés à l'état pur, mais cette étude nous conduira à des pathogénies différentes selon les modalités des accidents et, par là même, à des thérapeutiques différentes.

## II. — LES FORMES CLINIQUES DE L'INTOXICATION SALICYLÉE

En éliminant les huit observations historiques de Langmead, et six autres plus modernes, mais incomplètes, il nous reste à étudier vingt-cinq observations. Pour simplifier le plus possible notre classification, nous n'y étudierons que cinq éléments. A savoir :

*a)* La réserve alcaline, que nous ne considérerons abaissée qu'au-dessous de 50 p. 100.

*b)* L'intoxication cétosique, constatée par l'analyse des urines.

*c)* L'association des deux facteurs précédents formant une « acidocétose ».

*d)* L'hépatonéphrite, en ne considérant que l'hyperglycémie au-dessus de 1,20 g. et l'azotémie au-dessus de 0,45 g.

*e)* Les manifestations cliniques ou hématologiques d'un trouble de la crase sanguine.

### A. — Réserve alcaline diminuée sans cétosurie

Nous constatons huit fois l'existence d'une baisse de la réserve alcaline au-dessous de 50 p. 100, alors que l'examen des urines indique l'absence de corps cétoniques.

Quatre fois l' « acidose » est pure, ce sont les observations XIX, XXI, XXXIII, XXXIX; trois fois il y a association avec des hémorragies, observations XVI, XXXV, XL, et une fois à une hépatonéphrite et des hémorragies, observation II.

Cette forme est caractérisée par la lenteur de son évolution. Le début se fait habituellement par des troubles psychiques : angoisse, inquiétude, et par une dyspnée progressivement croissante. Au bout de plusieurs jours, souvent près d'une semaine, la dyspnée a atteint un véritable rythme de Kussmaul. La réserve alcaline est alors faite, et on la trouve régulièrement répartie entre 10 et 45 p. 100. L'analyse des urines y constate l'absence d'acétone. La fréquence des complications hémorragiques (quatre fois sur un total de sept cas) est remarquable. Il est également tout à fait remarquable qu'aucun de ces huit cas n'aient été mortels. Réserve faite de l'observation II qui, par son hépato-néphrite associée, n'a guéri momentanément qu'avec des soins très attentifs, tous les autres cas ont rapidement permis de reprendre le traitement salicylé en associant le bicarbonate de soude ou l'insuline-glucose.

B. — Cétosurie sans baisse de la réserve alcaline

Nous constatons quatre fois l'existence d'une cétosurie avec une réserve alcaline au-dessus de 50 p. 100. Dans deux cas, observations XV et XXXII, la cétosurie est pure; une fois, elle est associée à des troubles hémorragiques, observation III, et une fois à une hépato-néphrite, observation XXVII.

Les accidents se sont produits une fois chez un nourrisson, à l'occasion d'une intoxication par le salicylate de méthyle, et trois fois chez des sujets qui présentaient un déficit du fonctionnement hépatique ou un foie cardiaque. Ils évoluent rapidement en vingt-quatre à quarante-huit heures, le sujet passe de la phase d'agitation avec dyspnée au coma avec rythme de Kussmaul. La réserve alcaline est entre 50 et 56 p. 100. Tous les accidents régressent en donnant du bicarbonate de soude ou de l'insuline-glucose.

Mais en réalité, notre statistique ne donne qu'une idée très inexacte de la question. Elle ne se rapporte en effet qu'aux cas graves d'intoxication salicylée. Or, la simple cétosurie est un phénomène extrêmement fréquent dans le cours du traitement salicylé chez les rhumatisants. C'est le signal d'alarme qui indique une atteinte du parenchyme hépatique, aussi les cliniciens connaissant sa signification protègent le foie, soit en supprimant le salicylate de soude, soit à l'aide de l'insuline ou du bicarbonate de soude. Dans ces conditions, la cétosurie disparaît, le traitement salicylé peut être poursuivi, et des accidents graves ont pu être évités.

C. — Cétosurie associée a la baisse de la réserve alcaline

Nous réunirons dans ce groupe treize observations où l'on observe une cétosurie et une baisse de la réserve alcaline, mais nous ne voulons pas en déduire dès maintenant aucune

pathogénie. Dans neuf cas l' « acidose » est pure, observations XII, XIII, XVII, XVIII, XX, XXII, XXVI, XXVIII et XXXIV; deux fois elle est associée à une hépato-néphrite, ce sont les observations XXIV et XXXVI, et deux fois à une hépato-néphrite avec hémorragie, observations XXIII et XXXI.

C'est donc la forme de beaucoup la plus fréquente et la description clinique que nous avons faite au chapitre précédent sur l'intoxication salicylée en général s'y rapporte. Les deux seules formes mortelles sont celles où une hépato-néphrite est associée à l'acidose.

D. — Association avec une hépato-néphrite salicylée

Ce syndrome, dont nous avons six observations, n'est jamais observé isolément. Il est associé aux autres manifestations, à savoir : quatre fois une « acido-cétose », ce sont les observations XXIII, XXIV, XXXI et XXXVI; une fois à une « cétosurie pure », observation XXVII; et une fois, observation II, à une « acidose pure »; en réalité, ce dernier cas est contestable, le malade recevant préventivement de l'insuline-glucose, ne pouvait pas faire de cétosurie. Enfin, dans deux cas, il y a association avec des hémorragies, observations XXIII et XXXI.

Il survient chez des individus prédisposés. Dans cinq de nos observations, on signale une albuminurie plus ou moins importante avant le début du traitement salicylé. Dans la sixième observation, il s'agit d'une jeune fille qui, un mois auparavant, avait fait une chorée et, ayant été traitée par la liqueur de Boudin, avait fragilisé son foie; cependant, ses urines ne contenaient ni sucre ni albumine.

Si maintenant nous remarquons que dans neuf observations, II, XIII, XVI, XVII, XIX, XXVII, XXXI, XXXVI et XXXVIII, l'albuminurie initiale est mentionnée, nous voyons que quatre fois au moins (II, XXVII, XXXI et XXXVI) cette albuminurie a été à la base d'une hépato-

néphrite confirmée. L'étiologie de ces accidents nous semble donc bien déterminée par une débilité rénale antérieure, dont l'albuminurie est le reflet.

Ils débutent vers la fin de la première semaine par le tableau clinique d'une « acido-cétose » telle que nous l'avons déjà décrite. Mais il s'agit d'emblée d'une forme grave, et le sujet est habituellement dans le coma lorsque l'intoxication est reconnue.

Cliniquement, seuls les œdèmes des téguments peuvent faire suspecter l'atteinte rénale. Le diagnostic n'est fait que sur des analyses systématiquement pratiquées.

Dans le sang, la glycémie est élevée à 1,60 g. en moyenne. L'urée est aux environs de 1 g. par litre, l'azote résiduel est toujours notablement augmenté.

Dans les urines, on trouve constamment de l'acétone en quantité importante; beaucoup d'albumine, associée à des traces de sucre et d'urobiline; des hématies et des cylindres granuleux.

En résumé, l'atteinte hépatique est marquée par l'hyperglycémie, l'élévation de l'azote résiduel, la cétosurie, la glycosurie et l'urobilinurie, et l'atteinte rénale par l'azotémie élevée, l'albuminurie, la cylindrurie et l'hématurie microscopique.

Le pronostic est toujours réservé, la mort survenant dans la moitié des cas dans le coma avec hyperthermie ou du fait des hémorragies associées.

Si le sujet, par un traitement approprié, sort de son coma et peut rétablir sa diurése, la guérison survient en quelques jours et il ne persiste aucune séquelle hépatique ou rénale.

### E. — Association a des modifications de la crase sanguine

Six fois il a été observé des modifications cliniques ou simplement humorales de la crase sanguine, mais toujours en association avec les autres formes. Dans trois cas, il y avait hépato-néphrite, observations II, XXIII et XXXI; dans

deux cas simplement « acidose », observations XXXV et XL; enfin, une fois simple « cétosurie », observation III.

Ces accidents semblent être l'apanage des formes graves de l'intoxication et en particulier de celles où le traitement salicylé, longtemps prolongé à fortes doses, agit sur un foie déjà malade.

Cliniquement, ce sont des épistaxis et des hémorragies cutanéo-muqueuses sous forme de purpura généralisé.

Dans le sang, on trouve une anémie moyenne, un allongement du temps de saignement et surtout du temps de coagulation qui peut atteindre une heure. Enfin, le taux de prothrombine est abaissé au-dessous de 20 p. 100 de la normale. L'atteinte des parois vasculaires est démontrée par le signe du lacet qui est positif.

Des hémorragies viscérales dans les centres nerveux et les capsules surrénales sont particulièrement à redouter et peuvent entraîner une mort subite.

## CHAPITRE IV

# ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INTOXICATION SALICYLÉE

Nous allons maintenant étudier, en nous basant sur les documents cliniques et sur l'expérimentation chez l'homme ou chez l'animal, les diverses modalités de l'intoxication salicylée. Nous étudierons d'abord le métabolisme du salicylate de soude, et tout particulièrement son action sur le foie et le rein. Nous étudierons ensuite quelques-unes des répercussions sur l'organisme de l'imprégnation salicylée, en particulier l'action sur le métabolisme basal, la respiration, la thermogénèse, la réserve alcaline et les modifications de la crase sanguine. Nous serons alors capable de proposer plusieurs explications pathogéniques des accidents observés en clinique.

## I. — LE MÉTABOLISME DU SALICYLATE DE SOUDE

Le salicylate de soude est rapidement absorbé par l'intestin et arrive au foie par la veine porte. H. Ramos a réalisé l'expérience suivante : un chien de 8 kilogrammes reçoit 4 g. de salicylate de soude par sonde gastrique. Trois minutes après l'ingestion, la salicylémie portale est de 0,156 g. p. 1.000 et la salicylémie sus-hépatique est de 0,098 g. p. 1.000. Un tiers du salicylate est donc fixé par le parenchyme hépatique. A la dixième minute, la salicylémie portale est de 0,284 g. p. 1.000 et la salicylémie sus-

hépatique de 0,258 g. p. 1.000, soit une fixation de 10 p. 100. Le foie, ayant ainsi fixé une partie du salicylate, élimine ensuite par la bile environ 10 p. 100 de la dose totale ingérée. A la fin de la troisième étape, hépatico-pulmonaire, la salicylémie du ventricule gauche est, au bout des trois premières minutes, de 0,077 g. p. 1.000, soit donc une diminution de 20 p. 100, et au bout de dix minutes de 0,204 g. p. 1.000, soit également une diminution de 20 p. 100. Ensuite, le salicylate restant passe dans la circulation générale où une importante partie est fixée par les tissus, en fonction de leurs affinités propres, et le reste arrive au rein qui l'élimine rapidement.

Il est beaucoup plus difficile de savoir exactement sous quelle forme le salicylate est réparti dans l'organisme. Pour Lutembacher, le salicylate de soude est ionisé et c'est l'acide salicylique qui est actif. Pour H. Ramos, le milieu intérieur est alcalin et la présence de substances tampons : bicarbonates, phosphates et substances protidiques du sang, ne permet pas une dissociation qui aboutirait à une libération importante d'acide salicylique.

Ramos a démontré que le salicylate de soude se répartit différemment dans le plasma et dans les globules, selon un rapport : $\frac{\text{salicylate globulaire}}{\text{salicylate plasmatique}}$ variant entre 0,43 g. à 0,62 g.

En conclusion, le salicylate de soude du sang circulant est réparti en salicylate de soude libre, non ionisé, en salicylate de soude plasmatique et salicylate de soude globulaire, fixés l'un et l'autre sous forme de complexes protéiniques.

Mais il existe, d'autre part, une certaine quantité de salicylate de soude qui, du fait des « fonctions d'arrêt et de défense » du foie (N. Fiessenger), est neutralisé sous forme de combinaison avec le glycocolle et l'acide glycuronique. Si bien que dans l'urine on trouve du salicylate de soude, des dérivés sulfoconjugués, des combinaisons avec l'acide glycuronique dont l'acide salicylurique.

Pour que le métabolisme normal du salicylate puisse se réaliser, il faut donc un parenchyme hépatique riche en glycocolle et un sang suffisamment riche en globules pour fixer une quantité importante de salicylate sur les protéides de ses globules et de son plasma.

Ceci nous amène donc à étudier l'action du salicylate de soude sur le parenchyme hépatique. En 1919, Hanzlik et Wetzel étudient la sécrétion urinaire du salicylate chez le chien et la trouvent aussi rapide et aussi importante chez les chiens intoxiqués par le phosphore que chez les animaux témoins.

Smyth et Whipple, en 1924, indiquent qu'aux doses habituelles le salicylate de soude n'altère pas l'excrétion des sels biliaires chez les chiens porteurs d'une fistule biliaire permanente.

Butt, Leake et Solley, en 1945, étudiant chez cent treize rhumatisants, dont vingt-deux en poussée active, le taux de bilirubine du sérum et le test de rétention colorée après injection intraveineuse de sulfo-bromo-phtaléine, ne trouvent pas de modifications appréciables au cours d'un traitement par des doses moyennes de salicylate de soude.

Mais, par contre, en France, Lutembacher et Galimard, utilisant la technique de concentration galactosurique fractionnée de Fiessenger, sont arrivés à des conclusions du plus haut intérêt.

Dans un premier groupe de sujets ayant cliniquement un foie normal et une galactopexie normale, ils donnent 3 g. de salicylate de soude intraveineux, trois fois par jour. Le traitement est poursuivi dix jours, puis arrêt de quarante-huit heures et reprise de la sorte pendant plusieurs mois.

Si le sujet mange beaucoup d'hydrates de carbone, la galactopexie reste bonne et il n'y a pas d'acétonurie; mais si à un certain moment l'appétit diminue et si la ration d'hydrates de carbone est moindre, on voit apparaître l'acétonurie et une galactosurie. L'auteur la désigne sous le nom de « galactosurie de saturation ».

Mais il existe des rhumatisants dont le foie est atteint, soit directement par une hépatite rhumatismale, soit indirectement du fait de la myocardite et du foie cardiaque qui en résulte, soit du fait de tares antérieures.

Cliniquement, ces sujets présentent une hyperglycémie légère, une glycosurie et surtout une acétonurie initiale antérieure à tout traitement chimiothérapique. Les épreuves de galactopexie confirment ces données cliniques. D'ailleurs les examens histologiques pratiqués chez des rhumatisants morts par syncope avant le traitement, indiquent que dans le foie cardiaque il y a stase et cytolyse des travées dans la région sus-hépatique, la zone péri-portale montrant quelques rares cellules hépatiques ayant échappé à la destruction, alors que dans l'hépatite rhumatismale pure il n'y a aucune stase, la cytolyse des travées cellulaires existe seule. Lutembacher peut ainsi décrire un deuxième et un troisième groupe des rhumatisants, selon qu'ils présentent :

*a)* Galactosurie initiale sans stase hépatique par hépatite rhumatismale;

*b)* Galactosurie initiale avec stase hépatique par myocardite.

Ces faits font comprendre que, chez les sujets de ces deux derniers groupes, des doses même minimes de salicylate puissent, dès le début du traitement, déclencher ou augmenter une cétosurie. Le glycocolle étant bloqué par le salicylate de soude, ne peut donner le glycogène, et le parenchyme hépatique devient le siège de l'intoxication cétosique avec élévation du taux des corps cétoniques dans le sang et cétosurie. Si l'intoxication s'aggrave, s'il y a carence d'apport en hydrates de carbone, il va y avoir une répercussion sur la réserve alcaline et les substances tampons du sang et formation d'une véritable acido-cétose, identique à l'acido-cétose diabétique. C'est dans ces cas que les autopsies montrent la dégénérescence graisseuse du parenchyme hépatique.

Le salicylate de soude agit également sur le rein qui en

élimine 90 p. 100 de la dose ingérée. Il y détermine une congestion des glomérules. Il en résulte d'une manière presque constante, avec les fortes doses, une très légère albuminurie associée à quelques cylindres hyalins et à quelques hématies. Le tout est sans aucune gravité et disparaît aussitôt que le traitement salicylé est terminé. Mais si l'organisme est inondé de déchets protidiques et de corps cétoniques d'origine hépatique, s'il existait un certain degré de néphrite rhumatismale, cette fragilité latente du rein, causée par le salicylate de soude, peut alors se transformer en une véritable néphrite aiguë, ainsi que nous l'avons déjà décrit en parlant de l'hépato-néphrite salicylée.

## II. - ACTION DU SALICYLATE DE SOUDE SUR LES ÉCHANGES RESPIRATOIRES ET LA RÉGULATION THERMIQUE.

L'augmentation des échanges respiratoires est un phénomène tout à fait constant dans l'intoxication salicylée. Il n'est pas une seule de nos observations où les modifications du rythme et de l'amplitude respiratoire n'aient attiré l'attention, et cela dès le début des accidents. Il s'agit quelquefois de polypnée, mais le plus souvent le rythme respiratoire reste normal; seule l'amplitude des mouvements est considérablement augmentée et, de ce fait, la respiration devient bruyante. Le rythme de Kussmaul, identique à celui du coma diabétique, est le mode le plus accentué de cette dyspnée salicylée.

Johnson, en 1930, a étudié, sur des chats, les modifications respiratoires pendant l'intoxication salicylée. Ces animaux étaient divisés en deux lots. Dans le premier, les chats, anesthésiés à l'uréthane (1 g. par kg., par voie gastrique), recevaient 0,20 g. de salicylate de soude par kg. en injection hypodermique. Dans le second, non anesthésiés, ils recevaient 0,20 g. de salicylate de soude par kg., par voie gastri-

que. Le volume d'air expiré à la minute était, dans les deux cas, augmenté de 68 p. 100 par rapport à l'état antérieur; la fréquence respiratoire était doublée chez les chats non anesthésiés, et triplée chez les chats anesthésiés. Cette augmentation de la consommation d'oxygène doit donc entraîner une élévation du métabolisme basal et une élévation de la thermogénèse.

Cependant, tous les auteurs considèrent que le salicylate de soude est un antipyrétique, abaissant la température des fébricitants. Le mécanisme de ce phénomène est seul discuté; pour certains, cette hypothermie est d'origine centrale; pour d'autres, au contraire, elle est d'ordre périphérique, étant causée par une dilatation des capillaires cutanéo-muqueux et par la transpiration abondante qui en résulte. Cette discordance d'action d'un médicament élevant le métabolisme basal et abaissant la température est singulière, et elle a conduit Dodd aux diverses expériences suivantes, réalisées en 1937 :

Il mesure le métabolisme basal chez un homme, puis il lui fait prendre 5,75 g. de salicylate de soude par la bouche. Il trouve une polypnée légère et une élévation du métabolisme de 23 p. 100. Chez le même individu, mais quelques jours après, il détermine à nouveau le métabolisme basal, puis il le rend fébrile par une injection intraveineuse de vaccin antityphoïdique. Lorsque la température atteignit 38°2, la même dose de salicylate de soude fut donnée par la voie buccale. Il observa des sueurs profuses, de la polypnée et une baisse légère de la température, à 37°7. Le métabolisme basal était également élevé de 25 p. 100 par rapport au début de l'expérience. Dodd conclut que chez l'homme, fébrile ou non, le salicylate élevait donc bien le métabolisme basal. Il confirmait ainsi les travaux antérieurs de Weber et de Barbour.

Il expérimenta alors sur l'animal :

Dans sa première expérience, cinq chiens reçurent l'eau et la nourriture habituelle à discrétion.

Le n° 1 reçut 0,20 g. d'acide acétyl-salicylique par kg., *per os,* pendant deux heures.

Le n° 2 reçut 0,30 g. d'acide acétyl-salicylique par kg., *per os,* par jour, pendant trois jours.

Le n° 3 reçut 0,40 g. de salicylate de soude par kg., en intraveineuse, répartis sur cinq heures.

Le n° 4 reçut 1,50 g. de salicylate de soude par kg., en intraveineuse, répartis sur trois jours.

Le n° 5 reçut 0,80 g. de salicylate de méthyle par kg., en une seule injection sous-cutanée.

Tous les animaux mangèrent et burent plus que de coutume, mais ils eurent une activité réduite, présentant du halètement à l'effort. Même au repos, ils avaient une polypnée légère. Le pouls et la température n'étaient pas modifiés. La diurèse était importante. La moitié eurent des urines acides, l'autre moitié des urines alcalines. Aucun n'y eut de corps cétoniques, mais ils eurent de l'albumine, des hématies et des cylindres, pendant tout le temps que dura l'élimination du salicylate de soude. L'examen du sang, fait à plusieurs reprises, ne montrait pas de modification du pH.

Enfin, chez un animal sacrifié, Dodd trouva une congestion œdémateuse et un piqueté pétéchial sur les muqueuses digestives et sur certains viscères. Les reins ne présentaient pas d'autres lésions.

Dodd conclut que l'hyperpnée peut être due à une action du salicylate sur le centre respiratoire bulbaire ou bien à des modifications de la régulation thermique, ce qui l'amène à pratiquer l'expérience suivante :

Dans cette deuxième expérience, les chiens sont anesthésiés par 0,30 g. par kg. de barbiturique sodique, une heure avant le début. Une canule trachéale est en relation avec un appareil de Benedict pour mesure du métabolisme basal. Il étudie successivement : la consommation d'oxygène, le rythme et l'amplitude de la respiration, la température rectale, la pression artérielle et le pouls. Toutes ces mesures sont faites avant et après une injection intraveineuse

de 0,10 g. de salicylate de soude par kg. Dodd observe une augmentation rapide de la consommation d'oxygène et, le plus souvent aussitôt après l'injection, une augmentation de l'amplitude respiratoire, coïncidant avec l'augmentation du métabolisme. La température rectale monte et, au bout d'une heure, atteint 40 à 42°. Au moment où la température s'élève, le rythme respiratoire s'élève également et va atteindre jusqu'à 200 à la minute. La mort survenant en hyperthermie. Il y a une différence inexplicable par rapport à l'expérience précédente, où les chiens survivaient avec des doses cependant beaucoup plus fortes de salicylate.

Aussi, dans une troisième expérience, il ne change que la canule trachéale qui est remplacée par un masque respiratoire, et encore ce masque n'est mis devant la gueule du chien qu'aux instants indispensables pour les mesures. Là encore, la consommation d'oxygène monte en flèche après l'injection, mais la température rectale ne se modifie pas de façon appréciable. Il faut donc admettre que la survie du chien est due au fait qu'on lui laisse la possibilité d'exhaler de la vapeur d'eau par voie respiratoire et, ainsi, de régulariser son équilibre thermique perturbé par la thermogénèse considérable provoquée par l'injection du salicylate de soude.

Dans une quatrième expérience, pour confirmer cette hypothèse, il recommence la deuxième expérience avec les chiens porteurs de canules trachéales mais, ici, la perte de chaleur est assurée par les téguments du chien dont le ventre est rasé, et par le moyen, soit d'un ventilateur électrique, soit de frictions de la peau à l'alcool. De cette façon, le chien n'a aucune hyperthermie ni aucune polypnée, et Dodd peut même doubler et tripler les doses de salicylate de soude intraveineux sans le fatiguer; cependant, à ce moment là, le métabolisme basal est à 300 ou 400 p. 100 du chiffre avant l'expérience.

Enfin, dans une cinquième expérience, procédant selon cette dernière technique, il laissa se développer l'hyper-

thermie et l'hyperpnée, et n'utilisa le ventilateur ou les frictions d'alcool que tardivement. Dans ces conditions, il ramenait rapidement le rythme respiratoire et la température à un niveau normal, ceci d'autant plus vite, qu'il avait atteint une température moins élevée.

En conclusion de ces expériences, il faut bien admettre, avec Dodd, que l'hyperpnée dans l'intoxication salicylée n'est pas due à une action sur le centre respiratoire bulbaire. Elle n'est pas due non plus à une action sur les centres thermiques bulbaires, car les animaux artificiellement refroidis ne sont pas incommodés, ils ont cependant un bulbe imprégné de doses qui, chez les chiens ne pouvant éliminer leur chaleur, amènent rapidement l'hyperthermie et la mort. C'est donc l'élévation de la consommation d'oxygène et l'élévation de la température du corps qui sont les deux facteurs en cause. Les sujets qui ne peuvent éliminer assez vite cet excès thermique, ont alors une nouvelle augmentation de leur métabolisme qui, secondairement, augmente la thermogénèse. Et c'est ainsi que certains meurent en hyperpnée et hyperthermie.

Ceci nous amène tout naturellement à étudier les variations de la température dans l'intoxication salicylée. Sur nos sept observations avec mort, nous en trouvons quatre (observations IV, VIII, XXXVI, XXXVII) où le tableau clinique terminal était constitué de coma, hyperpnée et hyperthermie, les trois phénomènes ayant débuté et évolué parallèlement. Dans les autres cas mortels, la température ne nous est pas indiquée; deux fois (observations II et XXIII) la mort a été produite par des accidents hémorragiques brutaux, après que le sujet soit sorti de son coma, alors qu'il n'y avait que très peu de dyspnée, et une fois la mort a été causée par un œdème aigu du poumon, après injection intraveineuse, dans une intoxication qui ne semblait pas sévère. L'hyperpnée avec hyperthermie semble donc bien être la modalité habituelle de la mort chez les intoxiqués par le salicylate.

Si maintenant nous étudions d'une manière globale toutes les observations où la température est mentionnée au moment de l'acmé des accidents, nous voyons que, sur quarante observations, ce renseignement nous est donné douze fois. Dans trois cas (observations XXXII, XXXIII et XXXVII), il s'agit d'intoxication : deux fois par l'aspirine, une fois par le salicylate de méthyle. La température s'élève en même temps qu'apparaissent la dyspnée et la torpeur puis le coma; elle atteint respectivement 38°, 40° et 41°. Dans neuf cas (observations I, II, IV, VIII, XXIV, XXVI, XXVII, XXXI et XXXVI), il s'agit de sujets qui, soignés pour rhumatisme articulaire aigu, ont vu la température baisser dès le début du traitement salicylé, puis celle-ci s'élève brusquement en même temps que se produit la dyspnée et le coma. Elle atteint respectivement 38°8, 40°, 38°8, 40°6, 41°7, 38°2, 39°, 39°5 et 41°5. Dans un seul cas (observation XXXVIII), les accidents se sont produits dès le début du traitement, chez un rhumatisant ayant une fièvre élevée, et l'élévation de la température a été très minime, de 38°2 à 39°3.

Il est regrettable que toutes les observations ne mentionnent pas la température au moment des accidents, mais il semble bien que, chez l'homme, les intoxications salicylées s'accompagnent dans les formes graves d'une élévation notable de la température du corps. Cette élévation thermique peut même être considérée comme un des éléments du pronostic. Lorsque la température commence à décroître, le malade a les plus grandes chances de guérir, réserve faite des complications hémorragiques.

Tout ceci semble donc bien confirmer les conclusions de Dodd et nous pensons que, dans l'intoxication salicylée, la dyspnée avec augmentation des échanges respiratoires et l'élévation de la température du corps sont des phénomènes liés l'un à l'autre.

Nous voyons donc que la « dyspnée acidosique » peut trouver une tout autre pathogénie.

## III. — ACTION DU SALICYLATE DE SOUDE SUR LES SUBSTANCES TAMPONS DU SANG

La baisse de la réserve alcaline, autre test de l' « acidose salicylée », peut être expliquée en partie par la dyspnée salicylée, et en partie par une véritable acidose compensée. En effet, Gley, dans son traité de physiologie, nous apprend que cette baisse de la réserve alcaline peut s'observer dans deux éventualités différentes :

*a)* Dans l'acidose compensée, il y a décomposition des bicarbonates sous l'influence des acides organiques; le centre respiratoire est excité par l'augmentation des ions (H)+, d'où dyspnée, et l'acide carbonique du sang diminue; ainsi le rapport $\frac{CO_2}{\text{bicarbonate}}$ est rétabli et, malgré la baisse de la réserve alcaline, le pH ne varie pas.

*b)* Dans l'alcalose gazeuse, il y a primitivement une hyperventilation pulmonaire, il en résulte une diminution de la teneur du sang en acide carbonique, et il y a baisse de la réserve alcaline pour maintenir le pH du sang.

Ainsi donc, la baisse de la réserve alcaline qui est un phénomène constant dans l'intoxication salicylée, peut être expliquée, soit par une acidose compensée du type acidose diabétique, soit par une alcalose gazeuse, comme celle produite par l'hyperpnée volontaire.

L'étude du pH sanguin devrait, en principe, nous permettre de faire le partage mais, en pratique, cette mesure n'a indiqué, chez l'homme, que des variations insignifiantes. La technique de mesure est en effet très difficile et les variations ne sont vraiment notables qu'à la phase agonique. Il faut donc étudier les signes indirects.

Selon la théorie d'Ambard, il y aurait, dans l'acidose, un lien étroit entre la baisse de la réserve alcaline et l'élévation du rapport chloré érythro-plasmatique. Ces renseignements nous sont fournis dans sept observations, toutes

d'origine française. On obtient à l'acmé des accidents :

Observation XXII : réserve alcaline 25, rapport 0,49;

Observation XXIV : réserve alcaline 18, rapport 0,50;

Observation XXVI : réserve alcaline 29, rapport 0,51;

Observation XXXI : réserve alcaline 26, rapport 0,52;

c'est-à-dire que le rapport n'est pas modifié malgré une baisse de la réserve alcaline de plus de la moitié. Dans l'observation XXIII, nous avons : réserve alcaline 9, rapport 0,43. Le rapport est abaissé, mais l'enfant vomissait depuis quatre jours, ce qui pouvait perturber le métabolisme du chlore. L'observation XXV est très intéressante, nous ne croyons pas qu'il s'agisse d'une intoxication salicylée, mais bien d'un véritable coma diabétique; et de fait, la réserve alcaline est abaissée à 7 et le rapport élevé à 0,60, ce qui indique une véritable acidose. Enfin, la dernière observation est des plus paradoxale, il s'agit de l'observation XXVII, hépato-néphrite avec présence, dans les urines, de sucre, d'albumine et d'acétone, et glycémie à 1,60 g., azotémie à 1,55 g. Les variations sont les suivantes :

Premier jour, réserve alcaline 56, rapport $\frac{1,70}{2,84} = 0,60$;

Troisième jour, réserve alcaline 83, rapport $\frac{1,84}{2,76} = 0,66$;

Septième jour, réserve alcaline 80, rapport $\frac{1,84}{2,70} = 0,68$.

L'abaissement du chlore total peut, là encore, être rapporté aux vomissements intenses, mais il est néanmoins curieux que le rapport s'élève en même temps que la réserve alcaline s'améliore sous l'effet du traitement bicarbonaté, et que la guérison clinique est déjà obtenue. Il faut donc conclure que le test du rapport chloré érythro-plasmatique indique qu'il s'agit d'une « acidose » vraiment très particulière et tout à fait différente de l'acidose diabétique.

Quand à l'étude des modifications urinaires en faveur de

la théorie de l'acidose, nous n'avons pas l'intention de la faire ici. Il n'existe, en dehors de la mesure du pH, qui chez l'homme est toujours dévié vers l'acidité entre 4,5 et 6, aucune méthode sur la signification de laquelle la majorité des observateurs soient d'accord.

L'examen de notre dossier clinique nous montre sept observations d'« acidose pure ». Il y a baisse de la réserve alcaline sans cétosurie. Ainsi, dans l'observation XXXIX, pendant trois semaines un enfant reçoit des doses de salicylate de soude telles que la salicylémie est toujours au-dessus de 350 mg. Les urines sont souvent examinées, et il n'y a pas d'acétone. Cependant, une dyspnée s'installe avec dépression mentale et léthargie. Cet état dure six jours, en s'aggravant peu à peu. Il n'y a toujours pas d'acétone, mais la réserve alcaline est à 18 p. 100, avec salicylémie à 550 mg. Après arrêt du salicylate de soude et prise de bicarbonate de soude *per os,* la guérison clinique est très rapide et, au deuxième jour, la réserve alcaline est à 50 p. 100.

Dans l'observation XL, un enfant qui prenait de très fortes doses de salicylate de soude associé au bicarbonate de soude, fait une dyspnée intense, avec température à 37°7. La réserve alcaline est de 10 p. 100. Il n'y a pas d'acétonurie. La salicylémie est de 650 mg. Après arrêt du salicylate de soude et prise de dextrose et de lactate de sodium intraveineux, l'enfant était guéri et, le lendemain, il n'y avait plus de dyspnée, la réserve alcaline était à 37 p. 100. Il n'y avait pas d'acétonurie. Enfin, la salicylémie était tombé à 250 mg. Il semble donc bien exister, chez l'homme, des alcaloses gazeuses à l'état pur, sans intrication avec une acido-cétose.

L'étude expérimentale des modifications de la réserve alcaline a été faite par plusieurs auteurs. Johnson, en 1930, constate que des chats anesthésiés, recevant 0,20 g. de salicylate de soude par kg., présentent, trois heures après l'injection, une baisse de 20 p. 100 de leur réserve alcaline, sans qu'il y ait de modification du pH sanguin ou cétosurie.

Dodd, en 1937, injecte dans les veines 0,10 g. de salicylate de soude par kg. à un chien porteur de canule trachéale. Trois heures après, le pH est à 7,61, la réserve alcaline à 29 p. 100, l'urine alcaline, la polypnée à 120 et la température à 41°. Une heure après, le sujet est en hyperthermie à 42°, le pH du sérum est à 7 et même au-dessous. La réserve alcaline est très basse et la mort survient. Il y a donc une acidose vraie, mais terminale, précédée par une phase d'alcalose, où la baisse initiale de la réserve alcaline est due à l'élimination du $CO_2$ par hyperpnée, ce qui entraîne en même temps une élévation du pH sanguin.

M. Guest intoxique des chiens par le salicylate de soude et, à l'apogée de leur hyperpnée, alors qu'il constate que le pH s'est élevé et la réserve alcaline abaissée, il leur injecte un barbiturique intraveineux. Une fois la respiration revenue à un rythme normal, il constate que le pH du sérum est revenu à son niveau normal et que la réserve alcaline est remontée à un chiffre presque normal. Mais l'effet de l'anesthésique n'était que transitoire, et la dyspnée reprenait; en même temps, le pH remontait et la réserve alcaline s'abaissait. Des injections en série, de barbituriques, maintenaient le pH et la réserve alcaline dans leurs limites physiologiques mais, cependant, l'animal ne tardait pas à mourir.

Fashema et Walker, étudiant chez six individus les variations de la réserve alcaline, trouvent un abaissement moyen de 20 p. 100 avec des doses de salicylate de soude de 0,15 g. à 0,20 g. par kg. Cependant, il n'y avait pas d'hyperpnée apparente, le pH des urines n'avait pas varié, et il n'y avait pas eu de cétosurie.

Nous pouvons donc conclure que, chez l'animal et chez l'homme, l'administration de salicylate de soude aux doses thérapeutiques abaisse constamment la réserve alcaline de 20 p. 100 environ du fait de l'hyperventilation pulmonaire. Chez l'animal, il y a d'abord dans le sang un pH alcalin; l'acidose n'est observée que comme un phénomène agonique.

Chez l'homme, recevant ou non du bicarbonate de soude associé au salicylate de soude, on peut observer une alcalose gazeuse, avec un abaissement tel de la réserve alcaline, qu'elle peut aboutir au coma.

Pour protéger la teneur en $CO_2$ du plasma, il était normal de donner du bicarbonate de soude. C'est ce que Lees faisait empiriquement par analogie avec le coma diabétique. C'est ce que Danielopolu recommande, et ce qui est fait habituellement en France. Cependant, dès 1907, Ehrmann indiquait que le bicarbonate de soude favorisait l'élimination du salicylate de soude.

Graham Y Morris, en 1933, montre que, chez l'homme recevant toujours la même dose de 4 g. de salicylate de soude, l'élimination urinaire est doublée lorsqu'on lui ajoute une dose double de bicarbonate de soude. Il montre que le bicarbonate de soude double également la concentration du salicylate dans le sang.

Lutembacher et Galimard confirment ces résultats.

H. Ramos aboutit aux conclusions suivantes : l'administration de bicarbonate de soude mobilise le salicylate de soude de l'organisme et double la quantité de salicylate de soude circulant dans le sang. Nous voyons donc que l'augmentation de la salicylurie n'est que le reflet de l'augmentation de la salicylémie.

Ces faits peuvent être expliqués de la façon suivante :

La présence de bicarbonate de soude dans la circulation modifie le milieu humoral et un nouvel équilibre doit s'y créer. Or, nous savons déjà qu'il existe un équilibre entre, d'une part le salicylate plasmatique et le salicylate globulaire qui sont fixés aux protéines et, d'autre part, le salicylate de soude circulant à l'état libre. En présence d'un nouvel électrolyte, en l'espèce le bicarbonate de soude, les protéines du plasma et des globules abandonnent une partie de leurs salicylates pour réaliser un équilibre identique entre le bicarbonate de soude circulant à l'état libre et le bicarbonate de soude fixé aux protéines. Ainsi, on

s'explique que la salicylémie soit brusquement doublée.

Certes, en donnant du bicarbonate de soude, la réserve alcaline va pouvoir se relever rapidement, mais nous devons nous demander si le fait de doubler la salicylémie en pleine intoxication salicylée est un phénomène à rechercher car, enfin, si c'est le salicylate de soude libre qui est toxique, nous allons exactement doubler les effets toxiques. L'expérience clinique semble bien démontrer que c'est le salicylate de soude fixé aux protéines qui est toxique, puisque son déplacement par du bicarbonate de soude est habituellement suivi de la guérison et non d'une aggravation comme on pourrait le craindre.

Tout ceci ne s'applique évidemment qu'aux sujets qui ne prenaient pas de bicarbonate de soude associé à leur salicylate de soude.

Chez ceux qui prennent une dose double de bicarbonate de soude, l'expérience a montré que la réserve alcaline pouvait cependant être très abaissée, non par acidose, mais par hyperpnée. Ils ont cependant, pour des doses égales, moins de risque de faire des accidents puisqu'ils éliminent le salicylate plus rapidement. Mais au cours de ces accidents, l'administration de bicarbonate de soude doit être faite à beaucoup plus hautes doses si l'on veut éliminer le salicylate puisqu'il existe déjà un équilibre protéine - salicylate - bicarbonate.

Pour nous résumer, nous dirons que nous pensons qu'il est inutile de donner du bicarbonate de soude systématiquement associé au salicylate de soude. En agissant ainsi, on fatigue le foie et les reins qui éliminent deux fois plus de salicylate pour obtenir un même effet thérapeutique qu'avec le salicylate donné isolément. Ou bien l'on court le risque de donner des doses trop faibles puisqu'il est rapidement éliminé. Enfin, si des accidents se produisent, l'action du bicarbonate de soude est beaucoup plus lente pour déplacer le salicylate des protéines et, ainsi, favoriser sa rapide élimination.

## IV. — ACTION DU SALICYLATE DE SOUDE SUR LA CRASE SANGUINE

L'apparition d'accidents hémorragiques au cours du traitement d'un rhumatisme par le salicylate est connue depuis bien longtemps. On savait même que la maladie rhumatismale pouvait, en dehors de toute chimiothérapie, amener des épistaxis et même du purpura. Cependant, la fréquence des accidents semblait bien croître parallèlement à l'augmentation des doses de salicylate. Les intoxications causées par l'aspirine, par le salicylate de méthyle, dont de très nombreuses observations ont été publiées dans les pays anglo-saxons, ont presque toujours montré des lésions hémorragiques. Ainsi, sur treize autopsies, Stevenson indique qu'il existait, dans plus de la moitié des cas, des pétéchies sur le péricarde et les plèvres, et trois fois des hémorragies internes. Sur l'animal enfin, les expérimentateurs ont trouvé, avec les doses toxiques de salicylate de soude, un purpura viscéral presque constant.

Dans nos quarante observations, nous relevons cinq fois des accidents hémorragiques. Ce sont des épistaxis isolées qui se produisent au moment de l'intoxication (observations XXX et XL), ou associées à du purpura cutané (observations XXIII et XXXI), ou à de grands accidents d'hémorragies cutanéo-muqueuses et viscérales pouvant, à eux seuls, entraîner la mort (observation II). Dans trois cas, enfin, les manifestations sont restées purement hématologiques, sans répercussion clinique, avec seulement allongement du temps de saignement et du temps de coagulation (observations III, XXVI et XXXV). Enfin, les cinq autopsies qui ont été pratiquées montrent toutes que le purpura des séreuses, associé aux petites hémorragies viscérales, est la lésion fondamentale de l'intoxication salicylée.

On pouvait très facilement en conclure que l'acide salicylique et ses dérivés avaient une action hémorragipare aux

très fortes doses et que cette action était particulièrement à craindre au cours de certaines maladies comme la fièvre typhoïde, la maladie de Bouillaud où il existe une modification de la crase sanguine en dehors de toute intervention thérapeutique. L'insuffisance hépatique avait été invoquée, mais aucune explication précise ne pouvait être produite.

Ce n'est qu'en février 1943 que Link, à l'Université du Wisconsin, apporta comme conclusion de ses travaux sur la maladie du trèfle doux, que le produit de dégradation chimique du Dicoumarol était l'acide salicylique. Le salicylate était ainsi une antivitamine K. Cet auteur fut alors amené à rechercher les effets du salicylate sur le taux de prothrombine du sang chez les rats, et il y observa une hypoprothrombinémie constante. Celle-ci ne se produisait plus lorsqu'il donnait aux rats de la Ménadione, corps ayant des propriétés vitaminiques K. Link a également insisté sur le rôle des régimes carencés en vitamine K qui, associés aux injections de salicylate de soude à dose non toxique, amènent rapidement des accidents graves.

Meyer et Hervard, donnant 5 g. d'acide acétyl-salicylique de trois à onze jours chez treize individus, observèrent que le taux de prothrombine était ramené à 50 p. 100 de la normale et que le temps de coagulation s'élevait en moyenne entre dix-huit et vingt-cinq minutes. Le retour à la normale se produisant deux à trois jours après l'arrêt du traitement. Enfin, l'administration de Ménadione pouvait protéger de l'hypoprothrombinémie les sujets recevant de l'acide salicylique.

Shapiro concluait que 1 mg. de vitamine K protégeait contre l'action de 1 g. d'acide acétyl-salicylique.

Butt et Leake expérimentaient sur cinquante sujets, recevant 6,50 g. de salicylate de soude pendant vingt et un jours. Pendant les deux dernières semaines, un tiers des sujets gardèrent un temps de prothrombine normal, de quatorze à dix-sept secondes; un tiers entre dix-sept et dix-neuf secondes, et un tiers entre dix-neuf et vingt-cinq secondes. Ils

concluent à l'importance du facteur individuel et au peu de gravité des accidents, car les sujets gardaient toujours un taux de prothrombine largement suffisant pour éviter toute hémorragie.

Fashema et Walker expérimentent sur six enfants : un rhumatisant et cinq enfants en parfaite santé et tous bien nourris. Ils reçoivent du salicylate de soude aux doses de 0,09 g. à 0,22 g. par kg. Pour une salicylémie constante de 370 mg., on trouve, pendant les sept jours de l'expérience, un temps de prothrombine évalué, en secondes : 15, 30, 40, 90, 50, 40 et 30. Le temps de saignement et le temps de coagulation subissaient des variations du même ordre. Il existait donc une adaptation de l'organisme qui, dès le quatrième jour, avait ramené le taux de prothrombine dans une zone non dangereuse.

Les différences entre les auteurs dans l'appréciation exacte du phénomène peuvent être attribuées aux différentes techniques de dosage de la prothrombine, mais le fait lui-même demeure absolument constant. Cette conception du salicylate antivitamine K conduisait certains à préconiser l'administration systématique de vitamine K synthétique en même temps que le salicylate, exactement comme nous avons l'habitude de donner du bicarbonate de soude pour lutter contre une acidose possible.

Cependant, en Amérique, Shapiro avait remarqué que la baisse du taux de prothrombine, après prise de salicylate de soude, était particulièrement importante dans les cirrhoses du foie; d'autres auteurs remarquaient que chez le chien et le lapin, cette hypoprothrombinémie salicylée ne se produisait que si le foie avait été au préalable sensibilisé par le chloroforme.

Enfin, Lutembacher et Galimard montrèrent qu'aux taux habituels de salicylémie, le salicylate de soude ne modifie pas la réaction diastasique de coagulation du sang. Ce n'était donc pas une antivitamine K, et le mécanisme de son action devait être plus complexe. Ces auteurs ont reconsi-

déré la question, voulant voir dans l'hypoprothrombinémie le reflet d'une insuffisance hépatique en même temps qu'une cause des hémorragies. Pour eux, l'hépatite rhumatismale, le foie cardiaque, l'intoxication cétosique avec dégénérescence graisseuse et toutes les lésions toxiques antérieures du parenchyme hépatique, sont la cause de la carence en prothrombine qui y est normalement métabolisée et stockée. Le déficit est habituellement associé à une carence de la fonction glycogénopexique du foie, mais il existe des hépatites dissociées. Ils ont ainsi des observations où, antérieurement à toute chimiothérapie, il existe des hémorragies et une cétosurie, où une mauvaise galactopexie (26 - 9 - 0 - 0) est associée à un taux de prothrombine de 10 p. 100.

Pour eux, il existe trois catégories de rhumatisants : un premier groupe où, pendant tout le cours de la maladie, avant et pendant le traitement salicylé, il n'y a pas de déficit grave en vitamine K, et ceci malgré des doses de 9 g. de salicylate de soude intraveineux; un deuxième groupe où une hypovitaminose K initiale, reflet de l'hépatite rhumatismale, disparaît en même temps que celle-ci sous l'influence d'un traitement salicylé bien conduit, ou s'aggrave du fait de l'atteinte hépatique par intoxication cétosique salicylée avec dégénérescence graisseuse du parenchyme de l'organe; un troisième groupe où l'hypovitaminose n'apparaît qu'au cours du traitement, faisant ainsi la preuve d'une fragilité latente des cellules hépatiques.

Il est intéressant de noter que la baisse du taux de prothrombine peut être causée chez les rhumatisants aussi bien par l'antipyrine ou le pyramidon, que par le salicylate de soude et que toutes ces variations sont presque toujours parallèles aux troubles de la glycogénopexie, démontrés par la cétosurie et la mauvaise galactopexie.

De tout ceci, il semble que l'on puisse tirer des conclusions importantes. Chez le sujet sain, ayant un foie normal, l'administration aux doses thérapeutiques des dérivés de l'acide salicylique amène une baisse d'environ 30 à 50 p. 100

du taux de prothrombine. Cette baisse est variable selon les individus. Elle n'amène jamais le moindre accident hémorragique. Chez le rhumatisant qui fait une hépatite rhumatismale associée ou non à un foie cardiaque, le déficit initial en prothrombine associé au déficit provoqué par le salicylate peut provoquer un tel abaissement du taux de prothrombine, que des hémorragies mortelles peuvent en résulter. Elles sont parfaitement évitables si l'on donne au malade de la vitamine K synthétique à titre prophylactique, d'une manière systématique lorsqu'on fait la preuve de l'atteinte hépatique.

## V. — ÉTUDE DES INTRICATIONS PATHOLOGIQUES

Ayant terminé cette étude analytique de l'intoxication salicylée, nous voyons qu'elle se compose de plusieurs phénomènes indépendants.

*a)* Une action sur le métabolisme basal qui, par l'élévation de la thermogénèse, entraîne l'hyperpnée avec baisse modérée de la réserve alcaline;

*b)* Une action toxique sur le parenchyme hépatique qui amène une intoxication cétosique, puis une acido-cétose avec baisse de la réserve alcaline;

*c)* Une action sur le parenchyme hépatique qui amène une hypoprothrombinémie légère.

Aucun de ces accidents n'est dangereux par lui-même et, cependant, nous avons pu observer plusieurs cas mortels.

En effet, l'augmentation du métabolisme basal et de la thermogénèse augmente considérablement les besoins hydriques; les sujets intoxiqués perdent de l'eau rapidement par la diurèse, la transpiration, la respiration, pour maintenir leur régulation thermique.

Par suite de l'état de confusion mentale où ils se trouvent, ils ne demandent pas à absorber des liquides, et les réserves d'eau de l'organisme sont bientôt épuisées. L'individu

n'arrive plus alors à assurer une transpiration et une perspisation suffisantes, et ce phénomène survenant au moment où la thermogénèse est considérablement élevée, il en résulte une élévation de la température du corps. Mais la température s'élevant, le métabolisme basal augmente et, avec lui, la thermogénèse. D'autant plus que la diurèse étant très réduite, le salicylate de soude ne peut pas être éliminé, ce qui maintient élevé le métabolisme. De leurs côtés, les vomissements devenant plus fréquents, la déshydratation s'accélère et la température ne peut que s'élever. A ce moment, la dyspnée est extrême et la réserve alcaline tombe très bas. Le malade entre alors dans le coma. Dans cet état, ne pouvant éliminer son salicylate de soude du fait de l'oligurie et n'ayant plus les moyens de faire sa régulation thermique, il ne tarde pas à mourir en hyperthermie.

Mais il y a souvent intrication avec une intoxication cétosique, causée par un foie carencé en glycogène. L'organisme utilise la réserve alcaline pour bloquer cette intoxication acide et il se produit une véritable acido-cétose, ce qui ne peut qu'aggraver l'état de la réserve alcaline déjà amoindrie par la dyspnée salicylée. D'où une aggravation des troubles psychiques et une moindre défense du malade.

Dans certains cas, cette hépatite, associée à l'oligurie, bloquant les reins par ses produits toxiques, provoque une rétention de corps cétoniques et de déchets azotés dont l'hyperazotémie est le reflet. Cette rétention ne peut qu'aggraver à son tour les troubles nerveux et conduire plus rapidement encore le sujet dans le coma.

La dégénérescence graisseuse du foie qui se produit alors, jointe à l'action normalement hypoprothrombinémiante du salicylate de soude, va causer un tel déficit en prothrombine que des hémorragies externes et internes se produisent. Cette perte des hématies porteuses d'oxygène se produit au moment où les besoins en oxygène sont maximum, d'où une aggravation de la dyspnée. En même temps, il y a une perte de substances tampons, ce qui ne peut qu'aggraver le déficit

de la réserve alcaline. Du fait du purpura, il y a destruction d'un nombre considérable d'hématies. Or nous savons que le rapport $\frac{\text{salicylate globulaire}}{\text{salicylate plasmatique}}$ est à peu près constant. Donc, cette destruction d'hématies va empêcher les globules restants de fixer sur leurs protéines le salicylate de soude fixé sur les protéines tissulaires et y exerçant son action toxique.

Nous pourrions ainsi continuer cette énumération, mais elle nous semble suffisante pour démontrer les interactions nocives des différentes modalités de l'intoxication salicylée.

D'autant plus que d'autres phénomènes toxiques causés par le salicylate de soude sont à craindre. Nous avons, à plusieurs reprises, mentionné les atteintes viscérales du rhumatisme, en particulier sur le myocarde, le foie et les reins. Dans ces formes, le salicylate de soude est à la fois le médicament nécessaire pour faire rétrocéder l'affection causale, en l'espèce la cardite rhumatismale, la néphrite avec albuminurie ou l'hépatite avec cétosurie et hypoprothrombinémie, mais il est en même temps le toxique qui va les aggraver, congestionnant le rein et bloquant le glycogène indispensable à la cellule hépatique pour se protéger et au myocarde pour lui donner une bonne contractilité et éviter la stase hépatique.

Nous pouvons ainsi comprendre pourquoi certaines formes d'intoxication salicylée, en particulier la forme d'hépato-néphrite avec hémorragie, sont si difficiles à traiter et si souvent mortelles.

Ceci nous conduit à étudier la possibilité d'un diagnostic précoce et, si possible, d'une prophylaxie des accidents.

# CHAPITRE V

## ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE

### I. — LA PRÉVENTION DE L'INTOXICATION SALICYLÉE

On a souvent, en clinique, de bonnes raisons de craindre que le traitement salicylé soit mal supporté. En particulier dans les formes viscérales de la maladie de Bouillaud, lorsqu'il existe un foie cardiaque, une fragilité hépatique déjà reconnue, telle celle que détermine une chorée traitée quelques semaines auparavant par des solutions arsenicales, un diabète, une tare sanguine.

Le traitement préventif des accidents doit alors être institué. Il consiste à donner au malade une alimentation riche en hydrates de carbone, pauvre en lipides et en protides. Le malade recevra, en plus de son salicylate, des boissons abondantes et 10 mg. de vitamine K synthétique, par voie buccale, chaque jour. Enfin, pour favoriser la glycogénopexie, on lui injectera, matin et soir, 10 unités d'insuline sous-cutanée, immédiatement avant la prise d'une ration de 50 g., au moins, d'hydrate de carbone. Mais la véritable prophylaxie consiste à savoir alterner le salicylate de soude avec l'antipyrine et le pyramidon qui sont moins toxiques.

De la sorte, nous croyons qu'il est possible, sans danger, d'atteindre les concentrations supérieures à 350 mg. par litre, qui sont nécessaires pour la complète guérison d'un rhumatisme. Il faut surveiller la tolérance de la médication en se basant sur le psychisme du malade, la dyspnée, l'acé-

tonurie et les mesures du temps de saignement et de coagulation. Tous ces éléments sont à la portée du médecin praticien et même de la famille, et ils permettent, à tout moment, de faire le bilan de l'intoxication. En sachant alterner ces diverses médications avec les toni-cardiaques et les diurétiques, on doit maintenant pouvoir éviter les accidents graves, tout en faisant bénéficier le malade des bienfaits d'un traitement salicylé intensif.

## II. — LE TRAITEMENT DES ACCIDENTS D'INTOXICATION SALICYLÉE

Le traitement va évidemment devoir commencer par favoriser l'élimination du salicylate de soude, et celle-ci ne peut se faire que par le rein. Il faut donc assurer une bonne diurèse en réhydratant le malade et en accélérant la circulation à l'aide des toni-cardiaques habituels. Les diurétiques sans action congestive sur le rein, telle l'aminophyline, sont également indiqués, de même que le lactose.

Il est facile de lutter contre l'intoxication cétosique et l'acido-cétose qui en résulte. Nous avons toujours obtenu d'excellents résultats avec l'association de l'insuline en injections sous-cutanées, à la dose de 10 unités trois fois par jour, associée à des prises d'hydrates de carbone aussi abondantes que possible, qui seront données, selon les cas, soit sous forme d'aliment, soit sous forme de sérum glucosé intraveineux. Cette médication a d'ailleurs une action remarquable sur la myocardite rhumatismale.

Il est certainement utile de donner du bicarbonate de soude dans les acido-cétoses confirmées. Mais dans l'intoxication salicylée, nous devons remarquer que la guérison a été obtenue avec des réserves alcalines très basses, et cela sans donner de bicarbonate de soude.

Il suffit en effet de bloquer par l'insuline-glucose l'intoxication cétosique. La véritable action du bicarbonate de

soude consiste à déplacer le salicylate de soude des protéines et, ainsi, à favoriser son élimination urinaire. Il suffit de donner des doses faibles, 10 à 15 g. par vingt-quatre heures, et pendant un à deux jours seulement, s'arrêtant dès que le malade n'a plus sa dyspnée de Kussmaul et sans attendre l'alcalinisation des urines. En effet, les différents métabolismes sont tellement perturbés, que le malade risque de tomber dans l'alcalose.

Pour lutter contre la dyspnée et l'hyperthermie, nous croyons qu'il faut réhydrater le malade en évitant peut-être la voie intraveineuse qui semble avoir une fois causé un œdème aigu du poumon. Mais il nous semble qu'il y aurait intérêt à faciliter la perte de chaleur, soit par des bains froids, évidemment peu recommandés chez des cardiaques, soit par des frictions alcolisées des téguments et une ventilation de la chambre du malade qui serait exposé, sans vêtement, sur son lit.

Il est également facile de lutter contre les phénomènes hémorragiques par des injections intramusculaires de vitamine K synthétique, à la dose de 5 mg. toutes les heures jusqu'au retour du temps de coagulation au-dessous de vingt minutes, ou du taux de prothrombine au-dessus de 50 p. 100. Si du fait d'hémorragies externes ou internes abondantes il existe un degré important d'anémie, on peut pratiquer de petites transfusions de 100 à 200 $cm^3$ de sang frais. Elles apportent de la prothrombine et des hématies intactes. Chez les rhumatisants au myocarde atteint, au foie sévèrement touché, nous croyons qu'il faut éviter les grandes transfusions qui pourtant seraient indiquées. Par l'apport de globules et de plasma, elles feraient immédiatement baisser la salicylémie. Nous avons utilisé deux fois les extraits hépatiques injectables, et ceci dès la phase aiguë des accidents hémorragiques. Leur action hémostatique est problématique, mais ils favorisent la reconstitution sanguine et ils vont permettre au parenchyme hépatique, toujours sévèrement touché, une plus rapide réparation.

Le traitement des intoxications à forme d'hépato-néphrite réunit le maximum de difficultés. Mais c'est l'hépatite qui est primitive et c'est elle qu'il faut réduire à tout prix par les hautes doses de glucose, d'insuline et les extraits hépatiques injectables. La néphrite ne comporte, par elle-même, aucun élément de gravité. Elle cesse lorsque le rein n'est plus lésé par les produits toxiques du foie. Mais l'oligurie doit être combattue pour permettre l'élimination du salicylate de soude. Il faudra injecter systématiquement de fortes doses de vitamine K, les accidents hémorragiques étant ici particulièrement fréquents et graves.

Nous n'opposerons aucune médication aux accidents nerveux, ils ne sont que la résultante des diverses intoxications déjà traitées. En particulier, nous ne ferons pas de traitement symptomatique par les barbituriques, ce qui conduit rapidement à la mort en hyperthermie.

# CONCLUSIONS

I. — Le salicylate de soude, employé aux doses habituelles de 0,10 g. à 0,15 g. par kg., peut causer des accidents mortels.

Nous pouvons cependant les éviter le plus habituellement et, en tout cas, leur opposer une thérapeutique efficace.

II. — Ces accidents sont fonction d'une alimentation carencée en eau et en hydrate de carbone, de l'état antérieur du parenchyme hépatique et de la dose de salicylate de soude.

III. — Ils relèvent de trois pathogénies distinctes :

*a)* Le traitement salicylé élève la consommation d'oxygène; aux fortes doses, il produit une dyspnée, des bourdonnements d'oreilles, de la surdité, une certaine agitation avec confusion mentale, de l'oligurie associée à une baisse légère de la réserve alcaline par alcalose gazeuse.

*b)* Le traitement salicylé produit habituellement une baisse légère de la prothrombinémie, mais non dangereuse par elle-même.

*c)* Le traitement salicylé, même aux faibles doses, agissant sur un parenchyme hépatique carencé en glycogène, y produit une hépatite graisseuse. Il y a alors intoxication cétosique, formation d'une acido-cétose et, dans les cas sévères, il peut y avoir hépato-néphrite associée. Simultanément, il y a une destruction massive de la prothrombine.

Sur un foie indemne, ceci ne se produit qu'avec de très fortes doses.

IV. — La gravité des intoxications salicylées provient des interactions de ces trois processus qui s'aggravent réciproquement. Il en résulte trois modalités différentes des accidents cliniques, mais rarement observées isolément :

*a)* Alcalose gazeuse terminée par coma et hyperthermie;

*b)* Intoxication cétosique avec acido-cétose et, parfois, hépato-néphrite;

*c)* Syndrome hémorragipare avec purpura cutané et viscéral.

V. — Il est possible au clinicien de faire un bilan exact de l'intoxication par l'étude du psychisme et de la respiration de son malade, de la déshydratation avec oligurie, de la cétosurie et des temps de saignement et de coagulation. Accessoirement, la réserve alcaline, la glycémie et l'azotémie ainsi que la recherche de l'albuminurie avec cylindrurie viendront compléter un diagnostic qui peut toujours être fait par les seuls moyens cliniques.

VI. — Il y a lieu de craindre des accidents chaque fois que la clinique indique une atteinte du parenchyme hépatique ou que le sujet reçoit des doses fortes de salicylate de soude (plus de 0,25 g. par kg.). Le traitement préventif consiste alors à réhydrater largement le malade, à lui assurer une alimentation pauvre en lipides et en protides, très riche en glucides, à lui injecter 20 à 30 unités d'insuline et à donner la vitamine K synthétique par voie buccale. Nous ne croyons pas utile de donner systématiquement, à titre préventif, du bicarbonate de soude. En effet, comme il augmente l'élimination urinaire du salicylate, il faut, lorsqu'on les associe, donner des doses beaucoup plus fortes de salicylate pour avoir un effet équivalent.

VII. — Le traitement curatif consiste à réhydrater massivement l'organisme, à donner 10 à 20 g. de bicarbonate de soude pour relever la réserve alcaline et surtout favoriser la libération du salicylate de soude des tissus, et son élimi-

nation par la voie rénale, à faire prendre au malade de très fortes doses de glucose associées à l'insulinothérapie, à injecter de la vitamine K synthétique (5 à 10 mg., selon les cas).

Le traitement bicarbonaté sera arrêté dès la fin de la dyspnée de Kussmaul, la vitamine K dès le retour à la normale de la crase sanguine.

Les extraits de foie injectable, associés à l'insulino-glycothérapie, permettent une plus rapide reconstitution du parenchyme hépatique.

## SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon à imprimer :
*Le Président*,
E. AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 13 Février 1947.

*Le Recteur*,
A. MARCHAUD.

# BIBLIOGRAPHIE (1)


Ashworth et Mac Kemie. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. 126, novembre 1944, p. 807.

Babonneix. — *Gazette des Hôpitaux*, 28 avril 1937, p. 551,

Barbour. — *Journ. Pharm. and Exp. Therap.*, t. 13, 1919, p. 499.

Benard et Merklen. — *Bull. Soc. Biol.*, 27 juin 1931.

Benard et Merklen. — *Bull. Soc. Med. des Hôp. Paris*, 20 novembre 1936.

Bernhard. — Thèse, Paris, 1943.

Bowen, Ronfa et Clinger. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. 107, juillet 1936, p. 276.

Butt, Leake et Solley. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. 128, 1945, p. 1198.

Caussade et Charpy. — *Revue de Médecine*, 1921, n° 3.

Coburn. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. 124, mars 1944, p. 805.

Danielopolu. — *Presse Médicale*, 15 décembre 1923, p. 1045.

De Gennes et Mahoudeau. — *Bull. Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 30 octobre 1942.

Delore. — *Journ. de Med. de Lyon*, 20 avril 1925, p. 259.

Delphault. — Thèse, Marseille, 1936.

Delphault. — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, p. 1012.

Denis et Means. — *Journ. Pharm. and Exp. Therap.*, t. 8, 1916, p. 273.

Dodd, Minot et Arena. — *Amer. Journ. Dis. Child.*, 1937, p. 1435.

Ehrman. — *Münch. Med. Woch.*, 1907, n° 52.

Fashena et Walker. — *Amer. Journ. Dis. Child.*, t. 68, décembre 1944, p. 369.

Finkelstène. — Thèse, Paris, 1934.

Fleury. — *Arch. franç. Pédiat.*, t. I, 16 juin 1942, n° 1, p. 68.

Grenet. — *Monde Médical*, 1er août 1930, p. 822.

Guérin. — Thèse, Paris, 1937.

Haimovici. — Thèse, Paris, 1935.

Halbron, Benard et Merklen. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, décembre 1932, p. 1631.


(1) Une bibliographie plus complète pour la période antérieure à 1936 peut être consultée dans la thèse de Roche (Paris, 1937) et dans la thèse d'agrégation de Herrera-Ramos, publiée dans les *Annales de la Faculté de Médecine de Montévideo* (1937, p. 599).

HANZLICK. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. 60, 1913, p. 957.
HERRERA RAMOS. — *Annales Fac. Méd. Montevideo*, t. 22, 1937, p. 599.
HIGHLEY. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. 129, 15 décembre 1945, p. 1123.
JOHNSON. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. 94, 15 mars 1930, p. 784.
LABBE (M.) et BOULIN. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 12 juillet 1935, p. 1321.
LANGMEAD. — *The Lancet*, 30 juin 1906, p. 1822.
LINK. — *Journ. Biol. Chem.*, t. 147, février 1943, p. 463.
LUTEMBACHER et GALIMARD. — *Siècle Médical*, 1er septembre 1940.
LUTEMBACHER et GALIMARD. — *Bull. Méd.*, 21 décembre 1940.
LUTEMBACHER. — *Presse Médicale*, 1941, p. 1182.
LUTEMBACHER et GALIMARD. — *Bull. Méd.*, mars 1941.
LUTEMBACHER et GALIMARD. — *Presse Médicale*, 9 novembre 1946, p. 747.
MAC GUEST. — *Amer. Journ. Dis. Child.*, t. 64, juillet 1942, p. 200.
MARTIN et ODIN. — *Acta Med. Scand.*, t. 50, 1932, p. 177.
MEYER et HOWARD. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, t. 53, juin 1943, p. 234.
OLMSTED et ALDRICH. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. 90, 1928, p. 1438.
PAISSEAU, FRIEDMAN et VAILLE. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 6 juillet 1934, p. 1201.
PARSONS et EDGAR. — *Arch. Dis. Child.*, octobre 1929, p. 291.
PINCUS et HANDLEY. — *Bull. John's Hopk. Hosp.*, septembre 1927, p. 163.
POINSO et RECORDIER. — *Marseille Méd.*, t. I, 25 juin 1939, p. 858.
QUINCKE. — *Berl. Klin. Woch.*, t. 19, 1882, p. 709.
RAFFIN. — Thèse, Paris, 1940.
RATHERY et PAUTRAT. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 19 juin 1936, p. 1100.
ROCHE. — Thèse, Paris, 1937.
ROZOWSKAIA et TCHERKESS. — *Journ. Phys. et Path. génér.*, t. 35, 1937, p. 204.
SCOTT, THOBURN et HANZLICK. — *Journ. Pharm. and Exp. Therap.*, t. 9, 1917, p. 217.
SEGURON. — Thèse, Paris, 1933.
SMULL et WEGRIA. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. 125, août 1944, p. 1173.
SMYTH et WHIPPLE. — *Journ. Biol. Chem.*, t. 59, avril 1924, p. 655.
STEVENSON. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, t. 193, juin 1937, p. 772.
STEVENS. — *Amer. Journ. Dis. Child.*, t. 70, décembre 1945, p. 331.

---

Bordeaux. — Imp. E. DROUILLARD, 3, place de la Victoire. — N° 31.2174